Année 1961 N° d'ordre : 134

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Jean-Marie POUCHOL

Ingénieur-chimiste E. S. C. I. L.

PREMIERE THESE

Utilisation des esters d'acides gamma-nitres dans la synthèse de pyrrolidones et d'acides gamma-cétoniques

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 23 Décembre 1961

devant la Commission d'Examen :

MM. J. COLONGE	Président
J. CHOPIN J. DREUX	Membres du Jury

Année 1961 N° d'ordre : 134

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Jean-Marie POUCHOL

Ingénieur-chimiste E. S. C. I. L.

PREMIERE THESE

Utilisation des esters d'acides gamma-nitres dans la synthèse de pyrrolidones et d'acides gamma-cétoniques

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 23 Décembre 1961

devant la Commission d'Examen :

MM. J. COLONGE — Président

J. CHOPIN, J. DREUX — Membres du Jury

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens Honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA.

Professeurs Honoraires.

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, DOEUVRE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA.

Doyen

M. GAUTHIER H.

Assesseur

M. BRACONNIER.

Professeurs

MM.	LONGCHAMBON	Minéralogie
	DEJARDIN	Physique Générale
	DOUIN	Botanique
	EYRAUD H.	Calcul différentiel et Intégral
	COURTY	Chimie-physique
	PRETTRE	Chimie Industrielle
	KUHNER	Microbiologie et Mycologie
	MALECOT	Mécanique Rationnelle et Appliquée
	PARIS	Chimie Minérale
	AUMERAS	Chimie
	COLONGE	Chimie Organique
	FLANDRIN	Géologie Appliquée
	JANIN	Physique Expérimentale
	BERNARD	Physique Industrielle
	DUFAY J.	Astronomie
	NIGON	Zoologie Expérimentale
	GAUTHIER H.	Géologie
	VIRET	Géologie
	WAUTIER	Zoologie
	CHOPIN	Chimie Biologique
	CUEILLERON	Chimie
	BRACONNIER	Mathématiques
	EYRAUD Ch.	Chimie Physique Appliquée
	JAFFARD	Méthodes Mathématiques de la Physique.
	SARAZIN	Physique Nucléaire
	PERES	Physiologie
	MESNARD	Electronique
	GRANDMONTAGNE	Physique.

Professeurs sans Chaire

MM.	BOUTILLIER	Minéralogie
	DREUX	Chimie Organique
	LAFOUCRIERE	Physique Nucléaire
	TEICHNER	Chimie Industrielle
	GAUME	Physique
	MERLIN	Chimie M. P. C.
	PACHECO	Chimie Biologique
	PAVANS de CECCATY	Zoologie
	PHILBERT	Physique Nucléaire

Maîtres de Conférences.

MM.	DEPRAZ	Physique nucléaire
	FERON	Mathématiques
	BERSILLON	Physiologie végétale S. P. C. N.
	DAVID L.	Géologie
	GAUTHIER J.	Chimie
	LAFORGUE	Physique
	LEGAY	Zoologie Expérimentale SPCN
	UZAN	Physique SPCN
	CHENEVOY	Géologie Appliquée
Mle	MAITROT	Physique
	CHANEL	Psychophysiologie
	ASCH	Physique
	DUFAY M.	Physique
	GINET	Zoologie
	MAURY	Mathématiques
	MICHEL	Minéralogie
Mme	ERICSON	Physique Générale
	GEVIN	Géologie
	PONASSE	Mathématiques
	MARTEL	Mécanique
	CHERY	Physique
	LEFEBVRE	Mathématiques
	D'INCAN	Physique
	COHEN-ADAD	Chimie
	PERNET	Mathématiques

Maîtres de Conférences Adjoints.

MM.	PIERRON	Chimie
	LEMONDE	Mathématiques

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

Secrétaire Principal

M. BURNET

A MONSIEUR J. COLONGE

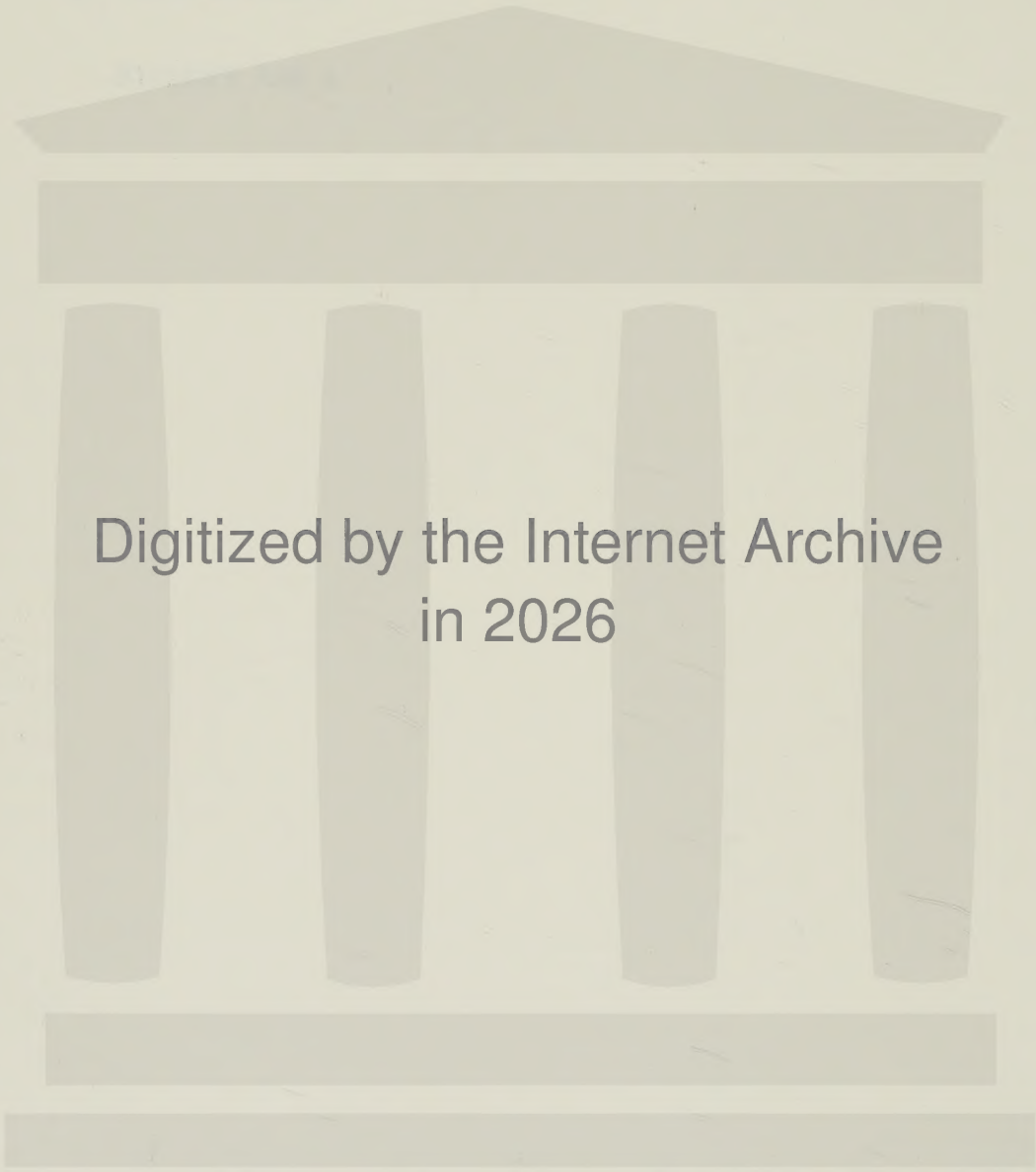
DIRECTEUR
DE L'ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE INDUSTRIELLE DE LYON

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE
A LA FACULTE DES SCIENCES DE LYON.

Hommage de profonde et respectueuse gratitude.

A MES PARENTS

A MA FEMME.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0012

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1958 à 1961 au Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON.

Nous ne saurions l'exposer sans exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur J. COLONGE, notre respectueux attachement et notre profonde reconnaissance pour le dévouement avec lequel il nous a sans cesse conseillé.

Qu'il nous soit permis également d'adresser nos remerciements à Monsieur le Professeur J. CHOPIN et à Monsieur le Professeur J. DREUX, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

Nos remerciements vont aussi à la Société des Usines Chimiques RHÔNE-POULENC et tout particulièrement à son Directeur Scientifique Monsieur le Professeur R. PAUL, pour l'aide matérielle qui a permis la réalisation de ce travail.

Nous n'oublions pas ce que nous devons à Messieurs les Professeurs de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon, dont l'enseignement et les conseils nous ont été si précieux.

Nous remercions également le personnel du Laboratoire de Microanalyse C. N. R. S. de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences, pour sa collaboration amicale et dévouée.

Que tous nos camarades de laboratoire enfin, trouvent ici l'expression de notre sincère amitié.

INTRODUCTION.

Si l'étude des nitroalcanes a fait l'objet de très nombreux travaux, il n'en va pas de même lorsqu'une autre fonction apparaît sur la chaîne d'un dérivé nitré aliphatique.

Ainsi, les premières synthèses des esters γ-nitrés aliphatiques remontent seulement à 1946 ; depuis, les publications sur leurs propriétés chimiques ne concernent que des cas particuliers.

Nous nous sommes proposés d'étudier différents groupes d'esters γ-nitrés aliphatiques, préparés de façon systématique :

- l'hydrogénation de ces composés nous a permis de généraliser une synthèse d'alcoylpyrrolidones ou alcoyl γ-butyrolactames, lesquels sont des intermédiaires dans la préparation des γ-aminoacides.
- l'application de la "Réaction de NEF" sur ces esters γ-nitrés nous a donné une méthode simple d'obtention d'acides γ-cétoniques et d'acides succciniques.

Dans une première partie, nous préparerons des esters γ-nitrés de mono- et de diacides.

Une deuxième partie traitera de la réduction de ces γ-nitroesters en alcoylpyrrolidones et de leur hydrolyse en acides γ-aminés.

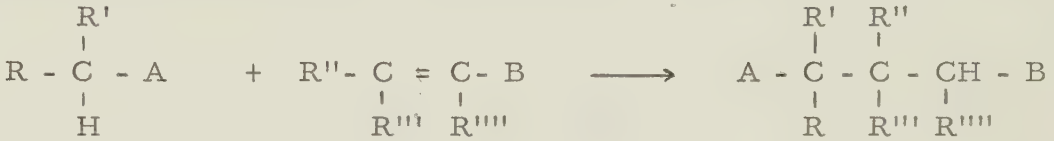
Enfin, la troisième partie verra l'application de la réaction de NEF à ces esters γ-nitrés.

PREMIERE PARTIE

PREPARATION D'ESTERS γ-NITRES

INTRODUCTION

Tous les esters γ-nitrés aliphatiques connus jusqu'à présent ont été préparés selon la "Réaction de Michaël" :



donneur accepteur

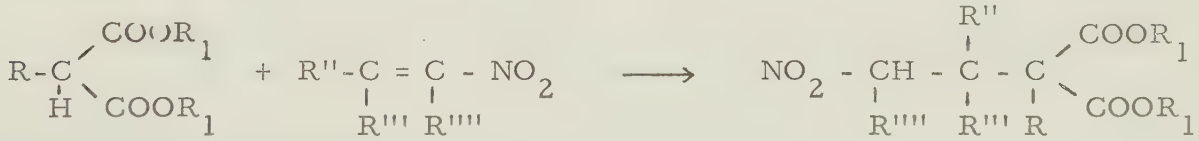
Dans les composés que nous avons ainsi préparés, nous distinguerons :

1° - Les esters γ-nitrés de monoacides et d'ω-diacides

Dans ce cas, le groupement nitré NO_2 appartient au composé "donneur" : (A = NO_2). Celui-ci sera donc un nitroalcane. L'"accepteur" sera un ester α-éthylénique :

2° - Les esters γ-nitrés de β-diacides

Dans ce cas, le groupement NO_2 appartient au composé "accepteur" (B = NO_2). Celui-ci sera ainsi un α-nitroalcène. Le "donneur" sera un diester d'acide alcoylmalonique.



CHAPITRE I

PREPARATION D'ESTERS γ-NITRES DE MONOACIDES et D'ω-DIACIDES.

BIBLIOGRAPHIE

C'est en 1919 qu'est réalisée la première condensation d'un nitroalcane et d'un ester α-éthylénique. KOHLER et ENGELBRECHT (1) constatant la réactivité du nitrométhane sur les cétones α-éthyléniques, envisagent d'étendre cette addition à des esters α-éthyléniques. C'est ainsi qu'ils font réagir le nitrométhane en présence de méthylate de sodium sur le benzylidènemalonate de méthyle ; le rendement en (α-phényl β-nitro)éthylmalonate de méthyle atteint 95 % de la théorie :

$$CH_3\text{-}NO_2 + C_6H_5\text{-}CH{=}C(COOCH_3)_2 \longrightarrow NO_2\text{-}CH_2\text{-}CH(C_6H_5)\text{-}CH(COOCH_3)_2$$

Mais cette addition, presque quantitative avec les esters aromatiques, se révélera beaucoup plus difficile avec les esters α-éthyléniques aliphatiques. Il faut attendre 1946 pour voir BRUSON (2) synthétiser le plus simple des esters γ-nitrés : le γ-nitrobutyrate de méthyle. Pour cela, il condense le nitrométhane sur l'acrylate de méthyle, en présence non plus d'un alcoolate métallique, mais de "Triton B" (hydroxyde de triméthylbenzylammonium), base qui va se révéler être le seul catalyseur convenable dans la plupart des condensations de ce type :

$$CH_3\text{-}NO_2 + CH_2{=}CH\text{-}COOCH_3 \longrightarrow NO_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOCH_3$$

Depuis BRUSON, l'acrylate de méthyle (ou d'éthyle) est l'objet des principales condensations avec les nitroalcanes ; sont utilisés outre

le nitrométhane (3) (4) (5) (6) (7), le nitroéthane (8) (9), le nitropropane (2) (8) et le nitro-2 propane (2) (8) (10) (11), le nitrobutane (12).

Toutes ces réactions ont des buts divers : Ainsi MICHEEL et ALBERS (3) condensent le nitrométhane pour synthétiser la dicéto-3, 5 pyrrolizidine, BROWN et Van GULICK (11) le nitro-2 propane, pour obtenir le bromhydrate de diméthyl-1, 1 bromo-4 butylamine ; MOFFET (10), ce même nitroalcane pour réduire l'ester y-nitré correspondant en diméthyl-5, 5 pyrrolidone-2

D'autre part, outre l'acrylate de méthyle, sont employés :

1° - d'autres monoesters α-éthyléniques aliphatiques

- méthacrylate de méthyle et crotonate d'éthyle. C'est l'objet des travaux de LEONARD et de ses collaborateurs (8) (13) (14), et le point de départ de la synthèse d'alcoylpyrrolizidines.

- Propylacrylate d'éthyle (15).

2° - des esters α - éthyléniques à fonction complexe

- β-hydroxyacrylate d'éthyle : condensé avec le nitrométhane, nitroéthane, nitropropane ; LEONARD et SIMON (16) synthétisent des β-hydroxy-y-nitroesters.

- y acétoxycrotonate d'éthyle avec le nitrométhane ; LEONARD et FELLEY (4) préparent le y-acétoxy β -nitrométhylbutyrate d'éthyle :

$$CH_3\text{-}COO\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}COOC_2H_5 + CH_3NO_2 \longrightarrow CH_3\text{-}COO\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle CH_2\text{-}NO_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$$

3° - des diesters α-éthyléniques

- maléate ou fumarate de méthyle et nitro-2 propane en présence de diéthylamine. KLOETZEL (8) obtient des y-diesters nitrés :

$$(CH_3)_2\,\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}\text{-}CH\text{-}CH_2\text{-}COOCH_3 \quad (\text{avec } COOCH_3 \text{ sur } C)$$

- glutaconate de méthyle et nitrométhane (Triton B). LEONARD et SHOEMAKER (17) préparent des y-nitro δ -diesters

$$NO_2\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_2\text{-}COOCH_3)(CH_2\text{-}COOCH_3)$$

- éthylidènemalonate d'éthyle et nitrométhane (Triton B) (4)
- itaconate d'éthyle et nitrométhane (diéthylamine) ou nitroéthane (diisobutylamine) (17).

4° - des esters α-éthyléniques aromatiques

- cinnamate d'éthyle et nitrométhane (18)
- benzylidènemalonate de méthyle ou d'éthyle (1) (19).

PARTIE THEORIQUE

Nous nous sommes proposés de préparer des esters γ-nitrés selon la réaction générale :

$$R\text{-}CH{=}\underset{\underset{R'}{|}}{C}\text{-}COOR'' + R'''\text{-}CH_2\text{-}NO_2 \longrightarrow R'''\text{-}\underset{\underset{NO_2}{|}}{CH} - \underset{\underset{R}{|}}{CH} - \underset{\underset{R'}{|}}{CH}\text{-}COOR''$$

Pour cela, nous avons utilisé :

- trois esters α-éthyléniques aliphatiques :
  - l'acrylate de méthyle : $CH_2{=}CH\text{-}COOCH_3$ ($R{=}R'{=}H, R''{=}CH_3$)
  - le méthacrylate de méthyle : $CH_2{=}\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}\text{-}COOCH_3$ ($R{=}H, R'{=}R''{=}CH_3$)
  - le crotonate d'éthyle : $CH_3\text{-}CH{=}CH\text{-}COOC_2H_5$ ($R = CH_3$; $R' = H$; $R'' = C_2H_5$)
- deux nitroalcanes :
  - le nitrométhane : CH_3NO_2 ($R''' = H$)
  - le nitroéthane : $C_2H_5NO_2$ ($R''' = CH_3$)

Nous avons ainsi obtenu :

1° - <u>des esters γ-nitrés primaires</u>

Ce sont des esters γ-nitrobutyriques. Par addition du nitrométhane sur les trois esters α-éthyléniques, nous aurons :

$$R\text{-}CH{=}\underset{\underset{R'}{|}}{C}\text{-}COOR'' + CH_3NO_2 \longrightarrow NO_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{R}{|}}{CH}\text{-}\underset{\underset{R'}{|}}{CH}\text{-}COOR''$$

2° - <u>des esters γ-nitrés secondaires</u>

Ce sont des esters γ-nitrovalériques. Ils résultent de l'addition du nitroéthane sur les mêmes esters α-éthyléniques :

$$R\text{-}CH=\underset{\underset{R'}{|}}{C}\text{-}COOR'' + CH_3\text{-}CH_2\text{-}NO_2 \longrightarrow CH_3\text{-}\underset{\underset{NO_2}{|}}{CH}\text{-}\underset{\underset{R}{|}}{CH}\text{-}\underset{\underset{R'}{|}}{CH}\text{-}COOR''$$

3° - <u>des diesters γ-nitrés secondaires d'ω -diacides</u>

Ce sont des esters γ-nitropiméliques. Nous les obtenons en faisant réagir une mole du γ-nitroester primaire, préparé précédemment, sur une deuxième mole d'ester α-éthylénique :

$$NO_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{R}{|}}{CH}\text{-}\underset{\underset{R'}{|}}{CH}\text{-}COOR'' + R\text{-}CH=\underset{\underset{R'}{|}}{C}\text{-}COOR'' \longrightarrow NO_2\text{-}CH\begin{cases}CH(R)\text{-}CH(R')\text{-}COOR'' \\ CH(R)\text{-}CH(R')\text{-}COOR''\end{cases}$$

Par combinaison deux à deux des trois esters α-éthyléniques, nous constatons que nous aurons six esters γ-nitropiméliques.

<u>Remarque</u>

a) Comme nous le verrons plus tard (deuxième partie, Chapitre III), nous avons également été amené à utiliser l'acrylate d'éthyle . Nous avons obtenu par condensation avec le nitrométhane, le γ-nitrobutyrate d'éthyle, et le γ-nitropimélate d'éthyle.

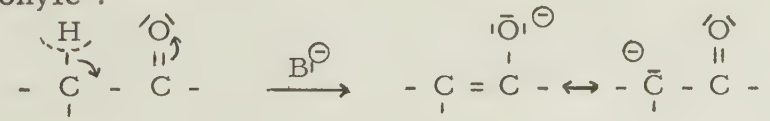
b) Par extension à la série aromatique, nous avons également employé un ester α-éthylénique aromatique : le cinnamate d'éthyle. Par condensation avec le nitrométhane et le nitroéthane, il en est résulté respectivement le β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle et le β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle. Ce sont les deux seuls esters γ-nitrés aromatiques que nous ayons utilisés dans la suite de notre travail.

<u>MECANISME</u>

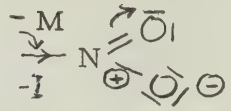
Il s'agit de l'addition d'un réactif nucléophile (le nitroalcane qui porte un hydrogène mobile en α du groupement NO_2) sur une double liaison carbone-carbone conjuguée à un groupement carbonyle (l'ester α-éthylénique).

1° - <u>Formation d'un carbanion en α du groupement NO_2</u>

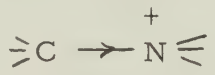
Le mécanisme est analogue à la formation d'un carbanion dans le groupement méthylène d'une fonction cétone : sous l'action d'une base $B'^{\ominus}$, il y a arrachement du proton à l'atome de carbone activé par l'effet - M du groupement carbonyle :



Mais pour un nitroalcane, l'activation est beaucoup plus forte. Elle est attribuée à l'existence d'un effet inductif -I dû à la polarité (+) de l'atome d'azote qui se superpose à l'effet mésomère -M du groupement NO_2.

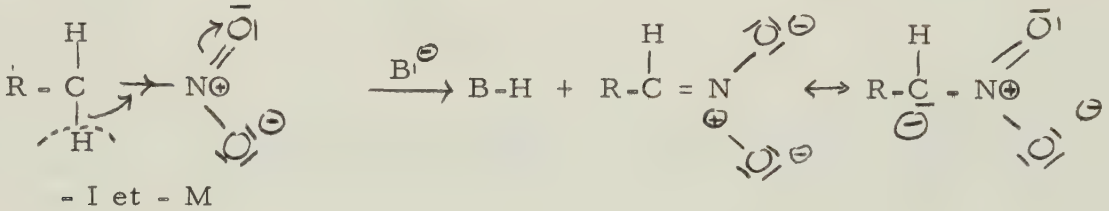


Cet effet - I assez fort, le serait cependant moins que pour un groupement quaternaire, en raison de la compensation partielle de la charge (+) de l'azote par la charge (-) de l'atome d'oxygène voisin :



- I très fort

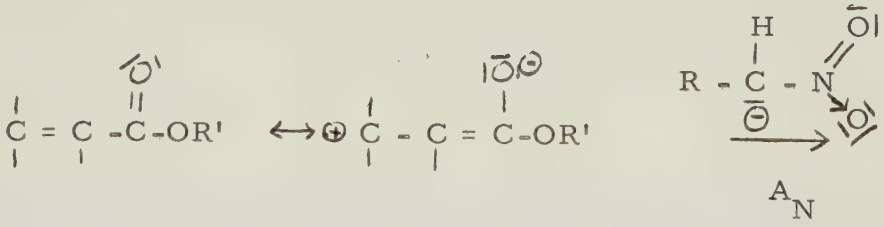
Sous l'action conjuguée des effets - I et - M, il y a donc, en présence de la base $B^{\ominus}$ arrachement du proton $H^{\oplus}$ et stabilisation du carbanion suivant la schéma :

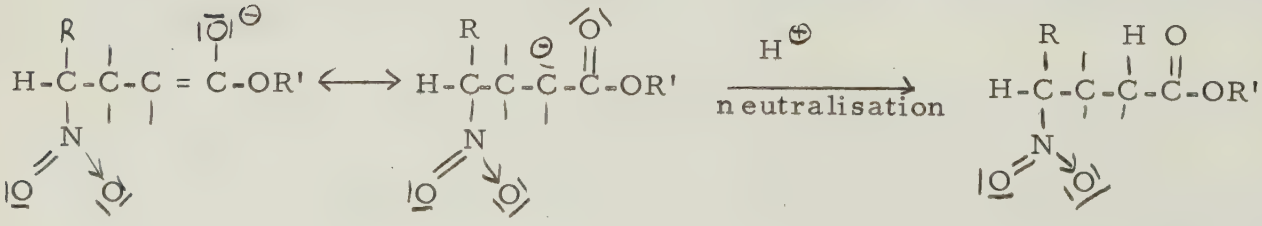


- I et - M

2° Attaque nucléophile de la double liaison

La liaison éthylénique de l'ester α-éthylénique, activée par conjugaison avec le groupement carbonyle, subit une attaque nucléophile de la part du carbanion précédent :





CATALYSEUR

Les bases azotées et les alcoolates métalliques sont les catalyseurs classiques des réactions nucléophiles. Si l'alcoolate de sodium donne d'excellents résultats avec les esters α-éthyléniques aromatiques (1), il n'en va plus de même avec les aliphatiques. Le "Triton B", introduit par BRUSON (2) va se révéler le plus efficace.

Toutefois, nous devons signaler l'emploi d'amines plus simples qui parfois donnent des meilleurs rendements.

LEONARD et FELLEY (14) étudient la condensation crotonate d'éthyle-nitrométhane. Alors que le "Triton B" donne 55 % de rendement, la di-isopropylamine à température ambiante, donne 25 % au bout de 20 jours, et la diéthylamine seulement 15 % dans les mêmes conditions.

Ces auteurs expliquent la faiblesse des rendements par des réactions compétitives possibles ; en effet, MORSH (20) a montré que la diéthylamine s'additionne à température ambiante sur l'acrylate de méthyle pour donner le β-diéthylaminopropionate de méthyle :

$$(C_2H_5)_2NH + CH_2{=}CH\text{-}COOCH_3 \longrightarrow (C_2H_5)_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOCH_3$$

tandis que HROMATKA (21) constate que la diisopropylamine ne réagit pas sur l'acrylate. LEONARD et FELLEY, s'appuyant sur ces faits, concluent que la diisopropylamine étant plus forte que la diéthylamine, n'est pas aussi active dans la réaction compétitive possible.

LEONARD et SHOEMAKER (13) dans les condensations nitroalcane-méthacrylate observent que le "Triton B" ne donne pas de meilleurs rendements que la diéthylamine. KLOETZEL (8) constate même que la triéthylamine donne 66 % de rendement lors de la condensation nitroéthane - acrylate de méthyle, alors que BRUSON obtient seulement 44 % avec le "Triton B".

Par contre, KLOETZEL n'observe aucune réaction avec le crotonate, le méthacrylate et le cinnamate d'éthyle : la substitution sur le carbone en α ou en β de la fonction ester, d'un atome d'hydrogène par un groupement plus important, créerait un empêchement stérique. Celui-ci serait plus important dans le cas du crotonate d'éthyle (le carbone en β de l'acrylate d'éthyle porte un substituant méthyle) que dans celui du méthacrylate d'éthyle (le carbone en α de l'acrylate d'éthyle porte un substituant méthyle).

Nous verrons plus loin que les hypothèses de KLOETZEL expliquent les rendements de nos condensations nitroéthane - esters α-éthyléniques.

Pratiquement, nous avons effectué toutes nos condensations avec le "Triton B", sauf dans deux cas :

- l'addition du nitroéthane sur l'acrylate de méthyle pour laquelle KLOETZEL utilise la triéthylamine.

- l'addition du nitroéthane sur le méthacrylate de méthyle opérée par LEONARD et SHOEMAKER (13) en présence de diéthylamine.

Un fait surprenant est la quantité anormale de "Triton B" utilisée par les chercheurs dans les différentes condensations. Alors que dans les autres réactions de Michaël classiques, ce catalyseur est employé en très faible quantité (quelques gouttes), on note que LEONARD et FELLEY (4) en consomment 22 g pour une mole d'acrylate de méthyle (condensation nitrométhane - acrylate de méthyle). LEONARD et SIMON(18) vont même jusqu'à un taux de 150 g pour une mole de cinnamate d'éthyle (condensation nitrométhane - cinnamate d'éthyle); il s'agit dans ce cas de butoxyde de benzyl triméthylammonium.

Lorsque les esters que nous préparions étaient décrits, nous avons gardé les proportions de "Triton B" indiquées par les auteurs (20 à 22 g par mole d'ester α-éthylénique). Ce taux, appliqué à la condensation du nitrométhane sur le cinnamate d'éthyle, nous a donné un rendement à peine inférieur à celui observé par LEONARD et SIMON.

Par contre, lors de la synthèse de nouveaux γ-nitroesters, nous avons cherché à diminuer la quantité de catalyseur. Nous résumerons ainsi les résultats observés dans ceux cas particuliers de γ-nitroesters.

γ-nitro β,β'-diméthylpimélate d'éthyle

Quantité de "Triton B" utilisée pour 0, 1 mole des réactifs en présence.

Triton B	2,5 g	5 g	7 g
Rdt	0 %	14 %	19,5 %

γ-nitro α,β'-diméthylpimélate de méthyle et d'éthyle

Quantité de "Triton B" utilisée pour 0,25 mole de chacun des réactifs

Triton B	5 g	10 g	25 g
Rdt	0 %	16 %	29 %

Nous en avons conclu la nécessité d'utiliser des quantités importantes de "Triton B" pour obtenir des résultats satisfaisants.

RAPPORT DES REACTIFS

La réaction de Michaël est reversible et il existe un équilibre entre le donneur et l'accepteur d'une part et le produit d'addition d'autre part. On favorise l'addition en opérant avec un excès de l'un des réactifs.

NELSON et Coll. utilisent 4 moles de nitroalcane pour une mole d'ester α-éthylénique pour la synthèse des monoesters γ-nitrés. Par contre, pour l'obtention des esters γ-nitropiméliques, ils additionnent une mole de γ-nitro-ester primaire à une mole d'ester α-éthylénique.

BRUSON (2) prépare le γ-nitrovalérate de méthyle en condensant deux moles de nitroéthane sur une mole d'acrylate de méthyle. Par contre, lorsqu'il additionne mole à mole nitrométhane et acrylate de méthyle, il obtient du γ-nitropimélate de méthyle provenant de l'addition du γ-nitrobutyrate de méthyle formé, sur l'acrylate de méthyle n'ayant pas encore réagi. Ce cas de condensation de deux molécules au lieu d'une molécule d'accepteur avec une mole de donneur était déjà connu (formation de dinitriles dans les réactions de Michaël, où l'acrylonitrile joue le rôle d'accepteur).

On pouvait penser que le rapport molaire 4/1 pouvait favoriser le formation du monoester γ-nitré à l'exclusion de l'ester γ-nitropimélique. LEONARD et FELLEY lorsqu'ils préparent le γ-nitrobutyrate de méthyle, mentionnent un faible rendement (35 %). En refaisant cette opération, nous avons constaté l'existence, après distillation du γ-nitrobutyrate de méthyle, d'une fraction de queue trop importante pour être constituée uniquement de goudrons. C'est ainsi que nous avons observé la formation simultanée, dans l'addition du nitrométhane sur l'acrylate de méthyle, de γ-nitrobutyrate de méthyle et de γ-nitropimélate de méthyle (respectivement 44 % et 56 % du distillat).

De même, alors que LEONARD et SHOEMAKER (13) préparent l'α, α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle en condensant le γ-nitro α-méthyl-butyrate de méthyle initialement formé sur une nouvelle molécule de méthacrylate de méthyle, nous avons obtenu simultanément l'α-méthyl γ-nitro-butyrate de méthyle (40 % du distillat) et l'α, α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle (60 % du distillat).

Il en va évidemment de même pour la condensation du nitrométhane sur l'acrylate d'éthyle. Par contre, avec le crotonate et le cinnamate d'éthyle, nous avons obtenu uniquement les monoesters correspondants, la fraction de queue à la distillation se révélant être négligeable.

RESULTATS

Nous avons résumé dans deux tableaux, les rendements obtenus en monoesters γ-nitrés et diesters γ-nitrés (voir tableau I et II).

Le rendement (Rdt) est établi en tenant compte de la quantité d'ester introduite au début de l'opération. Le deuxième rendement (♀) est basé sur la quantité d'ester effectivement consommée, soit que nous ayons récupéré de l'ester (crotonate et cinnamate d'éthyle), soit qu'une partie de cet ester ait servi à former un diester γ-nitré au cours de l'opération (acrylate et méthacrylate de méthyle).

Esters α-éthyléniques	+ Nitrométhane	+ Nitroéthane
Acrylate de méthyle	A γ-nitrobutyrate de méthyle $NO_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOCH_3$ Rdt = 28 % (ρ = 56 %)	E γ-nitrovalérate de méthyle $CH_3-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-CH_2-COOCH_3$ Rdt = 63 %
Méthacrylate de méthyle	B α-méthyl γ-nitrobutyrate de méthyle $NO_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-COOCH_3$ Rdt = 22,5 % (ρ = 37 %)	F α-méthyl γ-nitrovalérate de méthyle $CH_3-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-COOCH_3$ Rdt = 50 %
Crotonate d'éthyle	C β-méthyl γ-nitrobutyrate d'éthyle $NO_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-COOC_2H_5$ Rdt = 80 %	G β-méthyl γ-nitrovalérate d'éthyle $CH_3-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{\vert}{CH}}-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-COOC_2H_5$ Rdt = 34 % (ρ = 59 %)
Cinnamate d'éthyle	D β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle $NO_2-CH_2-\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-COOC_2H_5$ Rdt = 53 % (ρ = 74 %)	H β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle $CH_3-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{\vert}{CH}}-\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-COOC_2H_5$ Rdt = 8 % (ρ = 66 %)

Tableau 1

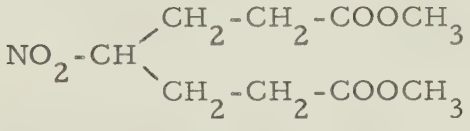
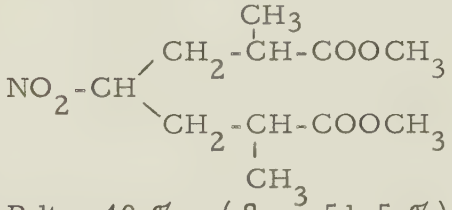
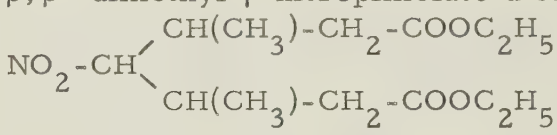
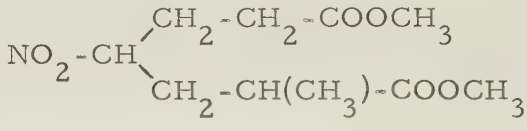
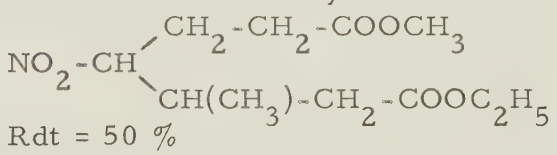
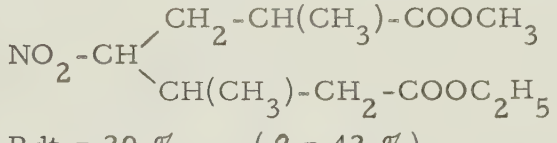
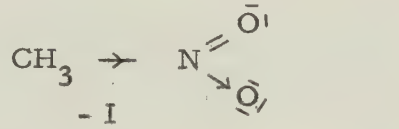
Nitrométhane +	Esters γ-nitropiméliques
2 moles d'acrylate de méthyle	I γ-nitropimélate de méthyle  Rdt = 45 % (♀ = 62 %)
2 moles de méthacrylate de méthyle	J α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle  Rdt = 40 % (♀ = 51,5 %)
2 moles de crotonate d'éthyle	K β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle  Rdt = 19 % (♀ = 78 %)
acrylate de méthyle + méthacrylate de méthyle	L α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle  Rdt = 53 %
acrylate de méthyle + crotonate d'éthyle	M β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle  Rdt = 50 %
méthacrylate de méthyle + crotonate d'éthyle	N α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle  Rdt = 29 % (♀ = 42 %)

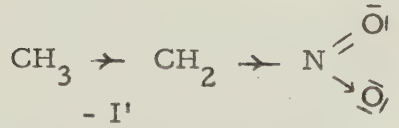
Tableau II

Lors des condensations avec le nitroéthane, nous constatons que le rendement décroît lorsqu'on passe de l'acrylate de méthyle au méthacrylate de méthyle, puis au crotonate et enfin au cinnamate d'éthyle. Ces résultats seraient en accord avec l'hypothèse de KLOETZEL : l'encombrement stérique augmentant régulièrement autour du groupement NO_2 lorsqu'on passe d'un ester γ-nitré au suivant.

Dans le cas des condensations avec l'acrylate et le méthacrylate de méthyle, nous remarquons que le nitroéthane fournit des rendements supérieurs au nitrométhane. Ce résultat est logique car le nitroéthane présente un effet inductif plus fort que le nitrométhane :



- I' > - I



Dans le cas du crotonate et du cinnamate d'éthyle, les considérations stériques expliqueraient le résultat inverse.

Le γ-nitropimélate de méthyle et l'α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle ont été préparés en tant que produits secondaires dans l'obtention du γ-nitrobutyrate de méthyle et de l'α-méthyl γ-nitrobutyrate de méthyle.

(Rdt) et (ℓ) ont les mêmes significations que précédemment.

Les mêmes considérations stériques pourraient expliquer les mauvais rendements en γ-nitro α,β'-diméthylpimélate de méthyle et d'éthyle, et en γ nitro β,β'-diméthylpimélate d'éthyle.

N. B. - Nous avons affecté chaque ester γ-nitré d'une lettre (A, B, ...) ce qui facilitera le rapprochement avec les composés résultant des opérations ultérieures (A_1, A_2 ... B_1, B_2...).

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

La plupart des condensations que nous avons effectuées sont décrites dans les travaux déjà cités et suivant le processus indiqué par BRUSON. Seuls varient les temps de chauffage et les quantités de catalyseurs. Aussi résumerons-nous ainsi l'opération :

L'ester α-éthylénique est ajouté lentement au mélange nitroalcane-"Triton B" à température ambiante. Après addition totale, on chauffe à 70-80° durant un temps variable que nous indiquerons dans chaque cas particulier. Après neutralisation par HCl N, extraction à l'éther et lavage à l'eau, le produit de l'opération est distillé sous vide.

Le processus est identique pour l'obtention des esters γ-nitropimé-liques. Seules la durée du chauffage et les quantités de catalyseur sont plus importantes.

En utilisant des catalyseurs comme la diéthylamine ou la triéthylamine, le mélange des réactifs est laissé au repos plusieurs jours, puis distillé.

RESULTATS

Esters γ-nitrés primaires

γ-nitrobutyrate de méthyle (A) . $C_5H_9O_4N$

Réactifs - Nitrométhane : 244 g (4 moles)
Acrylate de méthyle : 86 g (1 mole)
"Triton B" : 20 g

Chauffage : 2 heures à 70°.

On recueille à la distillation trois fractions sous 6 mm :

1° -	101-104°	: 41 g
2° -	105-160°	: 8 g
3° -	165-169°	: 52 g

La première fraction est le γ -nitroester cherché ; Rdt = 28 % (φ=56 %)

Liquide, Eb_3 = 92° ; Eb_6 = 102° ; n_D^{25} = 1,4387 ; d_4^{25} = 1,184 ; en accord avec la littérature (4).

La troisième fraction est le γ -nitropimélate de méthyle (voir 1).

α -méthyl γ -nitrobutyrate de méthyle (B). $C_6H_{11}O_4N$

Réactifs - Nitrométhane : 244 g (4 moles)
Méthacrylate de méthyle : 100 g (1 mole)
"Triton B" : 20 g

Chauffage : 4 heures à 70-80°.

Trois fractions sont recueillies à la distillation sous 9 mm :

1° - 108-110°	:	36 g
2° - 115-150°	:	20 g
3° - 155-165°	:	52 g (palier à 162°).

La première fraction est l'α -méthyl γ -nitrobutyrate de méthyle ; Rdt = 22,5 % (φ = 37 %).

Liquide, Eb_9 = 109° ; n_D^{25} = 1,4385 ; d_4^{25} = 1,137 ; en accord satisfaisant avec LEONARD et SCHOEMAKER (13).

La troisième fraction est l'α,α'-diméthyl γ -nitropimélate de méthyle (voir J).

β -méthyl γ -nitrobutyrate d'éthyle (C). $C_7H_{13}O_4N$

Réactifs - Nitrométhane : 122 g (2 moles)
Crotonate d'éthyle : 57 g (0,5 mole)
"Triton B" : 10 g

Chauffage : 15 heures à 60°.

Par distillation sous 18 mm, on recueille une fraction allant de 130° à 133°; poids : 70 g ; Rdt = 80 % (LEONARD et FELLEY signalent seulement 55%).

Liquide, Eb_9 = 113° ; Eb_{15} = 125° ; Eb_{18} = 131° ; n_D^{25} = 1,435 ; d_4^{25} = 1,100; en accord avec les chercheurs précédents (14).

β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle (D). $C_{12}H_{15}O_4N$

Réactifs - Nitrométhane : 240 g (4 moles)
Cinnamate d'éthyle : 140 g (0,8 mole)
"Triton B" : 20 g

Chauffage : 20 h à 60°.

On récueille deux fractions :

1° - sous 12 mm : 135-140° : 35 g - cinnamate d'éthyle récupéré.
2° - sous 3 mm : 155-165° : 100 g ; Rdt 53 % ; ℘ = 74 %.

Liquide, Eb_3 = 161° ; n_D^{25} = 1,155 ; d_4^{25} = 1,508 ; en accord avec la littérature (18).

Esters γ-nitrés secondaires

γ-nitrovalérate de méthyle (E). $C_6H_{11}O_4N$

Réactifs - Nitroéthane : 225 g (3 moles)
Acrylate de méthyle : 86 g (1 mole)
Triéthylamine : 50 g (0,5 mole)

Repos de : 5 jours à 25°
Distillation : 1 fraction sous 13 mm :

112 - 114° : 102 g ; Rdt = 63 %.

Liquide , Eb_4 = 91° ; Eb_{13} = 113° ; n_D^{25} = 1,436 ; d_4^{25} = 1,134 ; en accord avec KLOETZEL (8).

α-méthyl γ-nitrovalérate de méthyle (F). $C_7H_{13}O_4N$

Réactifs - Nitroéthane : 150 g (2 moles)
Méthacrylate de méthyle : 70 g (0,7 mole)
Diéthylamine : 15 g (0,2 mole)

Repos de : 3 semaines à 25-30°.

Après élimination du nitroéthane en excès, on recueille à la distillation, une fraction sous 3 mm :

88-93° : 60 g ; Rdt = 50 %.

Liquide, Eb_3 = 90-91° ; n_D^{25} = 1,4365 ; d_4^{25} = 1,090 ; données voisines de celles de LEONARD et SHOEMAKER (13).

β-méthyl γ-nitrovalérate d'éthyle (G). $C_8H_{15}O_4N$

Réactifs -Nitroéthane : 150 g (2 moles)
Crotonate d'éthyle : 57 g (0,5 mole)
"Triton B" : 10 g

Chauffage : 10 heures à 70°.

Après récupération de nitroéthane et de crotonate d'éthyle (20 g), on recueille à la distillation, sous 3 mm, une fraction :

92-98° (palier appréciable à 95°) : 32 g ; Rdt = 34 % ; (φ = 59 %).

Liquide faiblement coloré en jaune, Eb_3 = 95° ; n_D^{25} = 1,4385 ; d_4^{25} = 1,076 ; R.M. Calc. 46,40 ; Obs. 46,19.

Analyse : $C_8H_{15}O_4N$, Calc. % : N 7,40 ; Tr. 7,60.

β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle (H). $C_{13}H_{17}O_4N$

Réactifs - Nitroéthane : 225 g (3 moles)
Cinnamate d'éthyle : 132 g (0,75 mole)
"Triton B" : 10 g

Chauffage : 20 heures à 75-80°.

Nitroéthane récupéré : 80 g, cinnamate récupéré (Eb_6 = 115-124°): 115 g.

On recueille à la distillation un liquide fortement coloré, se décomposant en grande partie :

Eb_4 = 155-158° ; poids = 16 g ; Rdt = 8 % ; (φ = 66 %).

Ce composé n'a pas été analysé étant obtenu trop impur. Sa structure sera confirmée par les opérations ultérieures.

Esters γ-nitropiméliques

γ-nitropimélate de méthyle (I). $C_9H_{15}O_6N$

C'est la troisième fraction obtenue lors de la distillation du γ-nitrobutyrate de méthyle (A).

Liquide, Eb_4 = 154° ; Eb_6 = 165° ; n_D^{25} = 1,4515 ; d_4^{25} = 1,202.

BRUSON indique ; Eb_1 = 160-170° et ne donne ni indice, ni densité.

Rdt = 45 % (φ = 62 %)

α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle (J). $C_{11}H_{19}O_6N$

C'est la troisième fraction recueillie dans la préparation de l'α-méthyl γ-nitrobutyrate de méthyle (B).

Liquide, $Eb_9 = 163°$; $n_D^{25} = 1,446$; $d_4^{25} = 1,134$; en accord avec LEONARD et SHOEMAKER (13).

Rdt = 40 % (℘ = 51,5 %).

β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle (K). $C_{13}H_{23}O_6N$

Réactifs - β-méthyl γ-nitrobutyrate d'éthyle : 52,5 g (0,3 mole)
Crotonate d'éthyle : 34,2 g (0,3 mole)
"Triton B" : 20 g

Chauffage : 45 heures à 60-80°.

Crotonate d'éthyle récupéré : 16 g ; γ-nitro β-méthylbutyrate d'éthyle récupéré : 40 g.

Le résidu est alors distillé sous 5 mm ; on recueille une fraction :

163-167° : poids 17 g ; Rdt = 19,5 % ; (℘ = 78 %).

Liquide se colorant rapidement en jaune par une décomposition partielle lors de la distillation :

$Eb_5 = 165°$; $n_D^{25} = 1,451$; $d_4^{25} = 1,107$; R.M. Calc. 71,15 ; Tr. 70,35.

Ce composé n'a pas été analysé. Sa structure sera confirmée par la "Réaction de Nef".

α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle (L). $C_{10}H_{17}O_6N$

Réactifs - α-méthyl γ-nitrobutyrate de méthyle : 37 g (0,23 mole)
Acrylate de méthyle : 20 g (0,23 mole)
"Triton B" : 10 g

Chauffage : 30 heures à 80°. La distillation sous 5 mm donne une fraction de 30 g. Rdt = 53 %.

Liquide, $Eb_5 = 160°$; $n_D^{25} = 1,450$; $d_4^{25} = 1,164$; R.M. Calc. 57,28 ; Obs. 57,68.

Ce composé n'a pas été analysé ; sa structure sera confirmée par les opérations ultérieures. LEONARD et SHOEMAKER (13) avaient préparé l'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle, en utilisant l'acrylate d'éthyle et non l'acrylate de méthyle.

β - méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle (M). $C_{11}H_{19}O_6N$

Réactifs - γ -nitro β -méthylbutyrate d'éthyle : 44 g (0,25 mole)
Acrylate de méthyle : 21,5 g (0,25 mole)
"Triton B" : 10 g

Chauffage : 35 heures à 50-60°.

Acrylate récupéré : 3 g ; γ-nitro β -méthylbutyrate d'éthyle récupéré : 10 g ; la distillation sous 4 mm, nous donne :

159-161° : 33 g ; Rdt = 50 %

Liquide jaune clair; Eb_4 = 160° ; n_D^{25} = 1,4505 ; d_4^{25} = 1,143 ; R.M. Calc. 61,91 ; Tr. 62,09.

Ce composé n'a pas été analysé car LEONARD et FELLEY (14) préparaient le β - méthyl γ -nitropimélate d'éthyle en utilisant l'acrylate d'éthyle au lieu de l'acrylate de méthyle .

α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle (N) $C_{12}H_{21}O_6N$

Réactifs - γ- nitro β -méthylbutyrate d'éthyle : 44 g (0,25 mole)
Méthacrylate de méthyle : 25 g (0,15 mole)
"Triton B" : 25 g

Chauffage : 38 heures à 75° ;

γ-nitro β -méthylbutyrate d'éthyle récupéré : 14 g ; la distillation sous 6 mm; donne :

156-161° : 20 g ; Rdt = 29 % ; ℘ (par rapport au γ-nitroester primaire récupéré) = 42 %.

Liquide presque incolore ; Eb_6 = 160° ; n_D^{25} = 1,4498 ; d_4^{25} = 1,122 ; R.M. Calc. 66,53 ; Obs. 66,66.

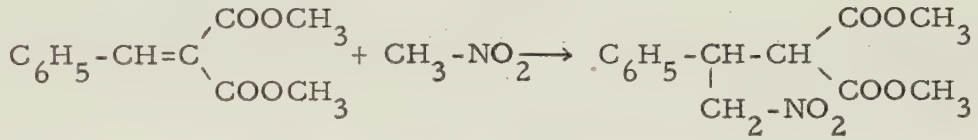
Analyse : $C_{12}H_{21}O_6N$, Calc. % : N 5,09 ; Tr. 5,34.

CHAPITRE II

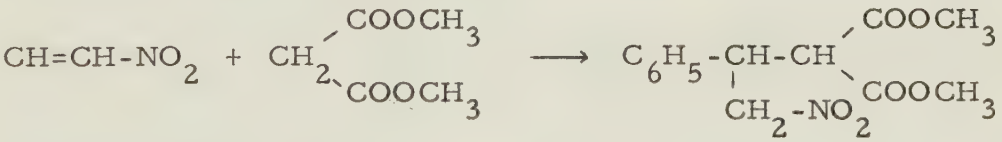
PREPARATION D'ESTERS γ-NITRES DE β-DIACIDES.

BIBLIOGRAPHIE.

Le premier ester γ-nitré résultant de l'action d'un ester sur un nitroalcane a été obtenu par KOHLER et ENGELBRECHT (1). Voulant vérifier la structure du produit d'addition du nitrométhane sur le benzylidènemalonate de méthyle (voir Chapitre I) :



ces auteurs condensèrent le malonate de méthyle sur le nitrostyrène en présence de méthylate de sodium :



Les trois brevets déposés par BAHNER (22) (23) (24) en 1947 et 1948 revendiquent la presque totalité des condensations d'esters sur des nitrooléfines aliphatiques.

Cet auteur utilise les nitrooléfines suivantes : nitro-2 butène-1, nitro-1 méthyl-2 propène-1 , nitro-1 pentène-1 nitro-3 hexène-3 sur lesquelles il condense le malonate d'éthyle (24). Sur les deux premières il additionne également le cyanacétate d'éthyle (23) et l'acétylacétate d'éthyle (22). Toutes ces opérations sont effectuées en présence de Na dans l'alcool ou le dioxanne.

BAHNER additionne encore le N-propylacétylacétate d'éthyle et l'α-cyanobutyrate d'éthyle sur le nitro-1 butène-1 (22 et 23).

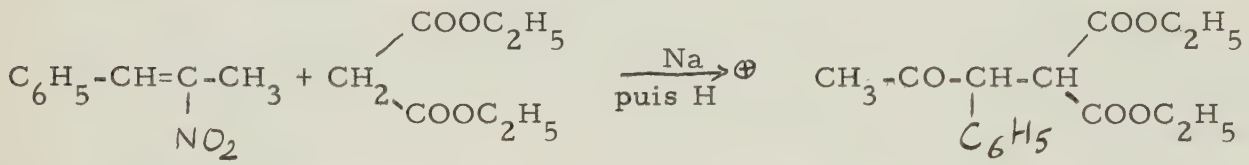
Depuis, quelques travaux isolés (25) (26) ont repris ces réactions ou les ont étendues aux nitrooléfines aromatiques.

Le Nitrostyrène, condensé avec le malonate d'éthyle fournit un composé intermédiaire dans la préparation d'une arylpyrrolidone (27). L'acétylacétate d'éthyle (22) (27) et le benzoylacétate d'éthyle (22) servent également de donneur à ce nitroalcène.

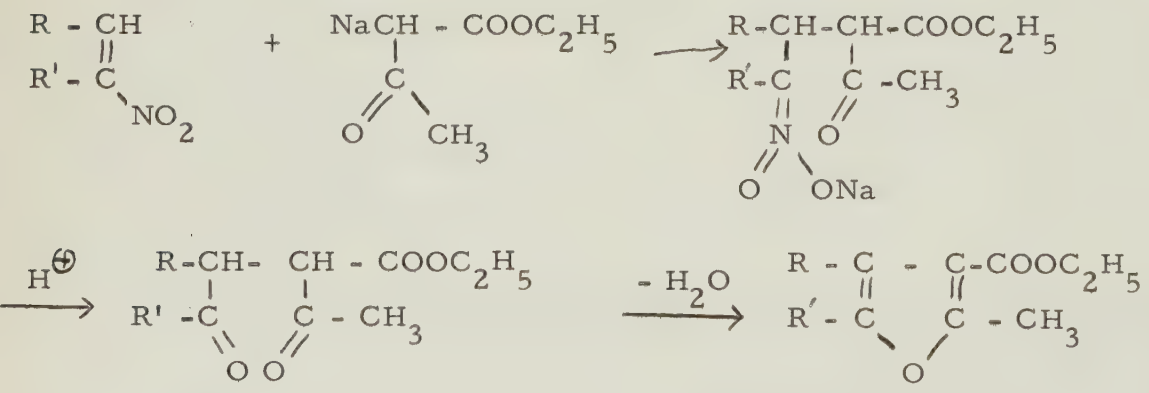
V. V. PEREKALIN et Coll. poursuivent depuis ces dernières années, différents travaux sur les réactions des nitrooléfines avec des composés à groupement méthylène actif. Signalons entre autres la condensation du di (nitro-2 vinyl)1,4 benzène avec le malonate d'éthyle. (29)

BOBERG et Coll. ont publié récemment deux applications synthétiques intéressantes dans l'obtention de ces esters γ-nitrés :

- par condensation du β-méthyl β-nitrostyrène avec le malonate d'éthyle, suivie d'une réaction de Nef, ils synthétisent un diester γ-cétonique la dicarbéthoxy-1,1 phényl-2 butanone-3 (28) :

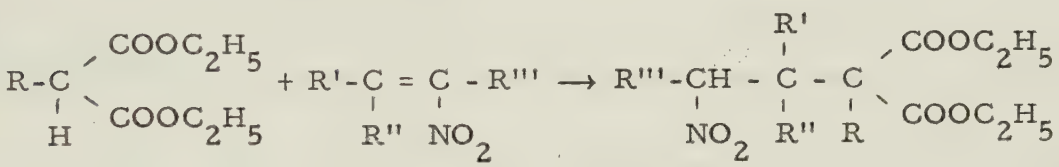


- par condensation de nitroalcènes avec l'acétylacétate d'éthyle, suivie également d'une réaction de Nef, ils obtiennent des esters furanniques trisubstitués (30) :



PARTIE THEORIQUE

Nous nous sommes proposés d'obtenir des esters γ-nitrés de β-diacides selon la réaction générale :



MATIERES PREMIERES

1 - Esters maloniques

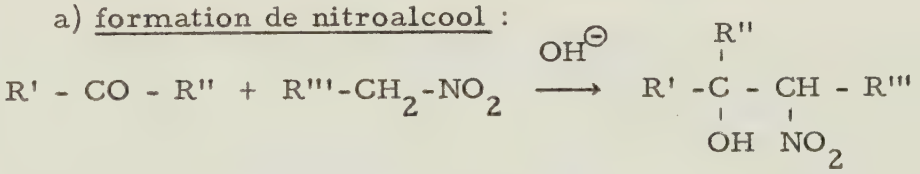
Nous avons employé deux esters d'acides alcoylmaloniques :

- le malonate d'éthyle (R = H)
- l'éthylmalonate d'éthyle (R = C_2H_5)

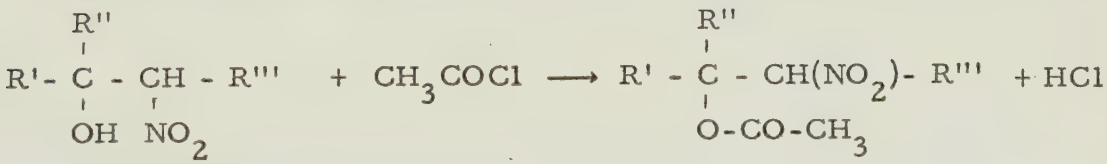
2 - Nitroalcènes

Les α-nitrooléfines ont été obtenues par condensation des aldéhydes ou de l'acétone avec des nitroalcanes et déshydratation des nitroalcools ainsi formés. Nous aurons les trois réactions suivantes :

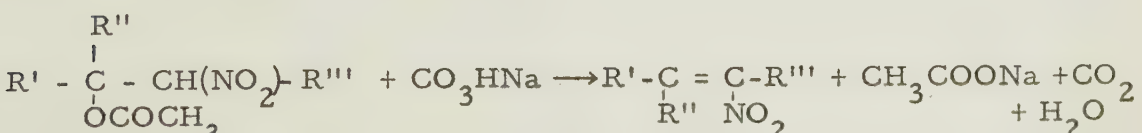
a) formation de nitroalcool :



b) acétylation du nitroalcool :



c) obtention du nitroalcène :



Etude bibliographique des nitroalcènes

L'obtention de nitroalcools par condensation des nitroalcanes avec les aldéhydes a fait l'objet de très nombreux travaux. Nous nous bornerons à signaler les principaux résultats concernant les aldéhydes ou cétones aliphatiques.

Victor MEYER, l'inventeur des nitroparaffines, reconnut que les atomes d'hydrogène liés au carbone portant le groupement NO_2 avaient des propriétés différentes de ceux attachés aux autres atomes de carbone de la molécule de nitroalcane. Cependant, ce n'est pas moins de 23 ans plus tard (en 1895) que HENRY (31) découvre que les nitroalcools peuvent être préparés à partir des nitroalcanes par condensation sur les aldéhydes aliphatiques.

Depuis, tous les aldéhydes simples ont été condensés avec le nitrométhane, en nitroalcools : le formol (32) (33), l'éthanal (31) (34), le propanal (35), le butanal et l'isobutanal (36), jusqu'aux aldéhydes "gras", le valéral (37) et l'heptanal (37) (38).

Toutes ces condensations ont lieu en milieu alcalin (KOH, CO_3K_2, alcoolates de potassium). Les rendements sont en général fonction de la condensation en carbone de l'aldéhyde; faibles avec le formol, ils atteignent 95 % avec l'heptanal. (38)

Les rendements augmentent également lorsqu'on remplace le nitrométhane par ses homologues supérieurs (39) (40).

Par contre, les condensations avec les cétones ont donné des résultats médiocres. On ne trouve que peu de travaux :

- LAMBERT et LOWE (41) signalent pour l'acétone un rendement de 31% avec le nitrométhane, de 20 % avec le nitroéthane.

- Plus récemment, KOSLOV et Coll. (42) ont condensé l'acétone sur le nitrométhane (37 %), le nitroéthane (20 %), le nitro-2 propane (19 %). Tous utilisent le méthanolate de sodium comme catalyseur.

La déshydratation des nitroalcools en nitroalcènes s'effectue soit directement au moyen de chlorure de zinc (37), soit en formant un acétate intermédiaire avec l'anhydride acétique (38) (41) ou le chlorure d'acétyle (43). Cet acétate du nitroalcool est transformé en nitroalcène au moyen de bicarbonate de sodium, suivant la réaction déjà signalée. Récemment KOSLOV (42) a déshydraté directement les nitroalcools en nitroalcènes, au moyen de dérivés halogénés du phosphore avec des rendements voisins de 50 %.

Nous avons préparé quatre nitroalcènes primaires et quatre nitroalcènes secondaires en condensant respectivement le nitrométhane et le nitroéthane, sur l'acétone, le propanal, le butanal et l'isobutanal, en présence d'agents alcalins.

Ces nitroalcools ont été acétylés par le chlorure d'acétyle avec des rendements de 90 à 95 %. L'acétate a été transformé en nitroalcène par chauffage à reflux dans l'éther ou le benzène avec du bicarbonate de sodium.

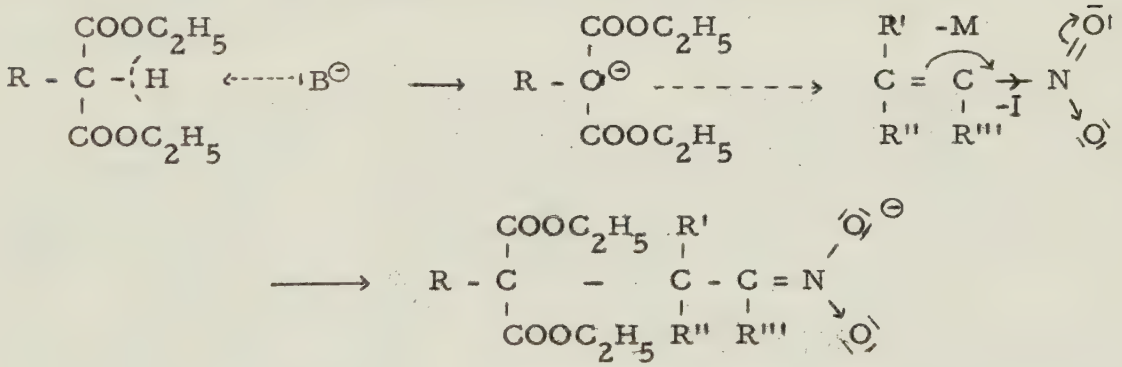
Nous avons condensé dans le Tableau III les résultats obtenus. Nous indiquons entre [ ] l'agent de condensation dans l'obtention du nitroalcool, les rendements obtenus en nitroalcool et la référence du mode de préparation. Les rendements en nitroalcènes sont calculés par rapport au nitroalcool intermédiaire.

Ces nitroalcènes ne seront pas décrits dans la partie expérimentale.

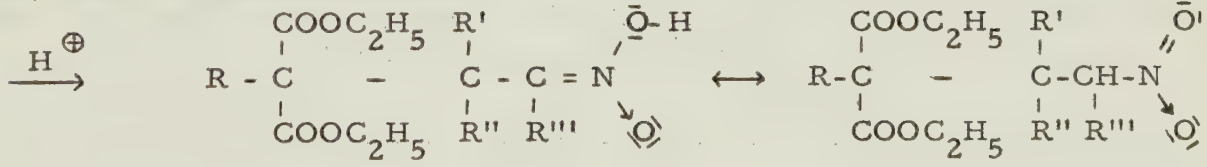
MECANISME

Nous avons affaire à l'addition d'un réactif nucléophile (l'ester malonique) sur la double liaison carbone -carbone conjuguée au groupement NO_2 (le nitroalcène). Cette attaque nucléophile est plus facile sur un nitroalcène que sur une cétone α-éthylénique ; l'activation plus forte de la double liaison est due comme nous l'avons déjà signalé à la superposition des effets -I et - M du groupement NO_2.

Il y aura donc attaque nucléophile de la double liaison par le carbanion issu de l'ester malonique.



puis, lors de la neutralisation :



CATALYSEUR

Le sodium, dans l'alcool ou le dioxanne est le catalyseur usuel de toutes les réactions d'addition nucléophiles sur les nitroalcènes. C'est autant

$R'-CO-R''$	$(R'R'')C = CH-NO_2$ $R''' = H$ (nitrométhane)	$(R', R'')C = C(NO_2) - CH_3$ $R''' = CH_3$ (nitroéthane)
Acétone $R'=R''=CH_3$	$CH_3-C(CH_3) = CH-NO_2$ nitro-1 méthyl-2 propène-1 Rdt = 65 % (41) [CH_3ONa, 30 à 40 % (41, 42)]	$CH_3-C(CH_3) = C(NO_2) - CH_3$ nitro-3 méthyl-2 butène-2 Rdt = 60 % (41) (42) [CH_3ONa, 23 % (42)]
Propanal ($R' = C_2H_5$, $R''=H$) $R'' = H$	$CH_3-CH_2-CH = CH-NO_2$ nitro-1 butène-1 Rdt = 60 à 70 % (43) [CO_3K_2, 70 %, (35)]	$CH_3-CH_2-CH = C(NO_2)-CH_3$ Nitro-2 pentène-2 Rdt = 80 % [NaOH 10 N, 62 % (39)]
Butanal $R' = C_3H_7$ $R'' = H$	$CH_3-CH_2-CH_2-CH=CH-NO_2$ nitro-1 pentène-1 Rdt = 65 à 75 % (43) [KOH 33 %, 60 à 70 % (36)]	$CH_3-CH_2-CH_2-CH=C(NO_2)-CH_3$ nitro-2 hexène-2 Rdt = 70 % (45) [NaOH 10 N, 80 % (45)]
Isobutanal $R' = C_3H_7$iso $R'' = H$	$CH_3-CH(CH_3)-CH=CH-NO_2$ nitro-1 méthyl-3 butène-1 Rdt = 70 % (44) [KOH 33 %, 50 % (36)]	$CH_3-CH(CH_3)-CH=C(NO_2)-CH_3$ nitro-2 méthyl-4 pentène-2 Rdt = 80 % (45) [NaOH 10 N, 80 % (45)]

Tableau III

un catalyseur qu'un réactif dans la formation du dérivé sodé du malonate d'éthyle. Ainsi, BAHNER (24) utilise soit la quantité théorique de sodium, (une mole de sodium pour une mole de malonate d'éthyle) dans la condensation du malonate sur le nitro-3 hexène-3, soit une quantité nettement inférieure (0,2 mole de sodium pour 1 mole de malonate d'éthyle) lorsqu'il additionne celui-ci sur le nitro-2 butène-2.

Toutes nos condensations ont été effectuées avec la quantité théorique de sodium, dans la formation du malonate d'éthyle sodé.

RESULTATS

Nous avons obtenu des esters γ-nitrés d'acides maloniques substitués (Tableaux IV et V).

- La condensation du malonate d'éthyle et des nitrooléfines primaires nous a donné des (alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 ;

- Celle de l'éthylmalonate d'éthyle et des mêmes nitrooléfines nous a donné des éthyl-2 (alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3;

- Enfin, l'addition du malonate d'éthyle sur les nitrooléfines secondaires conduit à des (alcoyl-2_1 nitro-2_2 propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3.

L'éthylmalonate d'éthyle ne se condense pratiquement pas avec les nitroalcènes secondaires.

Tous ces esters sont des liquides à point d'ébullition élevé. A part ceux à poids moléculaire le plus bas, ils distillent avec une décomposition qui devient très importante avec les esters γ-nitrés secondaires. Aussi, les rendements de l'ordre de 75 à 80 % pour les composés O, P, Q, R s'abaissent à 60 % pour les condensations avec l'éthylmalonate d'éthyle (S, T, U) pour atteindre seulement 40 % avec les esters γ-nitrés secondaires (V, X, Y, Z).

Des raisons d'empêchement stérique peuvent également expliquer les diminutions de rendement d'un groupe à l'autre. Notons en particulier que le nitro-1 méthyl-2 propène-1 ne se condense pas avec l'éthylmalonate d'éthyle. On constate effectivement que si l'on réalise le modèle moléculaire du (diméthyl-2_1,2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle, on ne peut remplacer l'atome d'hydrogène restant de l'éthylmalonate d'éthyle par un radical C_2H_5, par suite de la proximité des deux groupements méthyle.

Dans le cas de l'addition d'un nitroalcène secondaire avec le malonate d'éthyle, on constate l'existence, après la distillation, d'un résidu très important (100 % de distillat dans le cas du nitro-2 pentène-2). Ce résidu bout trop haut pour distiller et forme des goudrons par refroidissement. Il pourrait s'agir d'un dérivé dinitré, provenant de l'addition d'une molécule de γ-nitroester qui possède

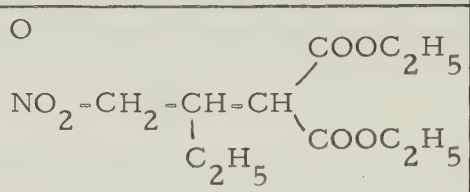
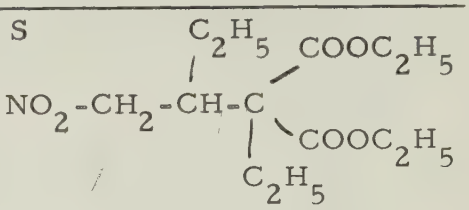
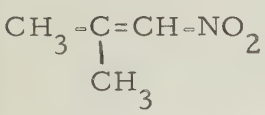
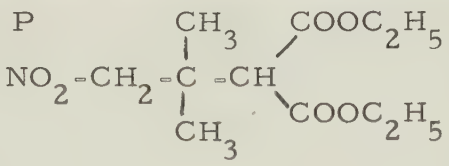
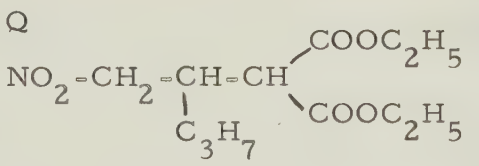
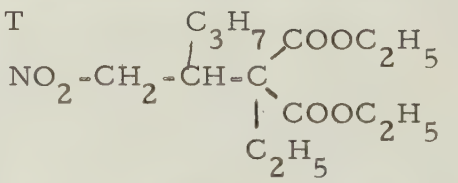
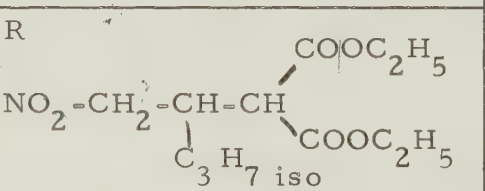
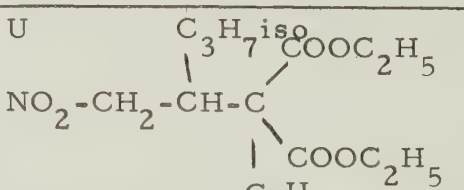
Nitroalcènes primaires	+ Malonate d'éthyle	+ Ethylmalonate d'éthyle
	O 	S 
nitro-1 butène-1	(éthyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 75 %	éthyl-2 (éthyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 61 %
	P 	
nitro-1 méthyl-2 propène-1	(diméthyl-2$_1$,2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 73 %	
	Q 	T 
nitro-1 pentène-1	(propyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 80 %	éthyl-2 (propyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 59 %
	R 	U 
nitro-1 méthyl-3 butène-1	(isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 79 %	éthyl-2 (isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 Rdt = 58 %

Tableau IV

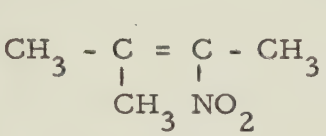
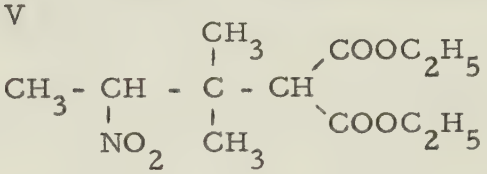
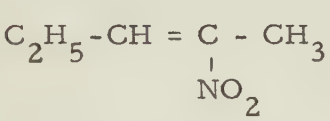
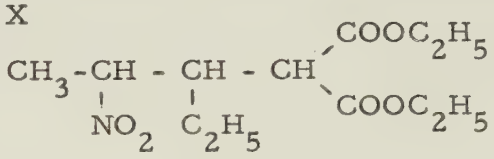
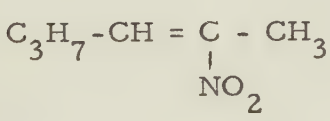
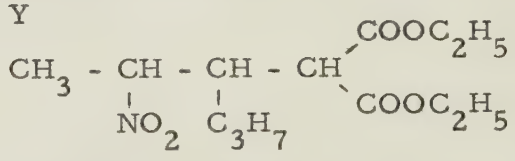
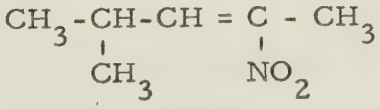
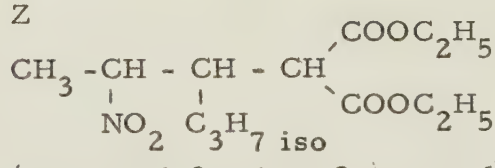
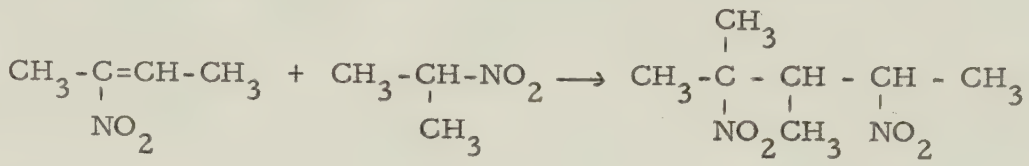
Nitroalcènes secondaires	+ Malonate d'éthyle
 nitro-3 méthyl-2 butène-2	V  (diméthyl-2$_1$, 2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 Rdt 35 %
 nitro-2 pentène-2	X  (éthyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 Rdt = 31 %
 nitro-2 hexène-2	Y  (propyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 Rdt = 45 %
 nitro-2 méthyl-4 pentène-2	Z  (isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 Rdt = 64 %

Tableau V

un hydrogène particulièrement réactif sur le carbone portant le groupement NO_2, sur une autre molécule de nitroalcène. En effet, l'addition d'un nitroalcane sur un nitroalcèneest bien connue ; ainsi LAMBERT et PIGGOT (46) font réagir le nitro-2 propane sur le nitro-2 butène-2 en présence d'alcoolate de sodium pour obtenir le dinitro-2,4 diméthyl-2,3 pentane :



Nous n'avons pas pu isoler le dérivé dinitré prévisible.

Soit pour raison de formation prépondérante d'un diester nitré indistillable, soit pour raison plus vraisemblable d'empêchement stérique important, la condensation d'un nitroalcène secondaire avec l'éthylmalonate d'éthyle s'est révélée pratiquement impossible.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

Il suit les données de BAHNER (24), mais nous l'avons uniformisé pour toutes les additions sur les nitroalcènes :

A l'alcoolate de sodium formé en ajoutant par petites quantités 23 g de sodium (1 mole), fraîchement décapé, dans 250 ml d'alcool absolu, on additionne rapidement l'ester malonique (1 mole). La solution trouble et blanchâtre obtenue est refroidie jusque vers 30°. On coule alors goutte à goutte le nitroalcène (1 mole) en gardant la température entre 30 et 40°. La réaction est faiblement exothermique et l'addition très lente du nitroalcène suffit à garder la température au-dessous de 40°. Après addition totale, on agite encore pendant une heure. La solution a pris une coloration allant du jaune-clair au brun orangé suivant les nitroalcènes ajoutés.

La neutralisation est effectuée au moyen d'acide acétique (60 g); le mélange réactionnel se prend alors en masse (acétate de sodium). Après une nuit de repos, on dilue avec 2 à 3 litres d'eau. Il se sépare une huile colorée comme précédemment, plus dense que l'eau. Cette couche organique, lavée une fois à l'eau, est diluée avec son volume de benzène ; l'eau est entraînée par hétérodistillation avec le benzène et le résidu est soumis à la distillation sous le meilleur vide possible.

RESULTATS

(Alcoyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3

(Ethyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (O).

$C_{11}H_{19}O_6N$

Liquide incolore, $Eb_4 = 142°$; $n_D^{25} = 1,443$; $d_4^{25} = 1,120$;

R.M. Calc. 61,92 ; Obs. 61,74. Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{11}H_{19}O_6N$, Calc. % : C 50,56 H 7,33
Tr. 50,60 7,34.

(Diméthyl-2_1,2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (P).

$C_{11}H_{19}O_6N$

Liquide incolore, Eb_5 = 140° ; n_D^{25} = 1,444 ; d_4^{25} = 1,129 ;
R.M. Calc. 61,92 ; Obs. 61,40. ; Rdt = 73 %.
Littérature - Constantes en accord avec BAHNER (24).

(Propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (Q).

$C_{12}H_{21}O_6N$

Liquide jaune ; Eb_3 = 137° ; n_D^{25} = 1,444 ; d_4^{25} = 1,106.
R.M. Calc. 66,53, Obs. 66,07 ; Rdt = 80 %.
Littérature - Constantes en accord avec BAHNER (24).

(Isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (R).

$C_{12}H_{21}O_6N$.

Liquide jaune, Eb_3 = 136° ; n_D^{25} = 1,447 ; d_4^{25} = 1,109 ;
R.M. Calc. 66,53 ; Obs. 66,24 ; Rdt = 79 %.

Analyse : $C_{12}H_{21}O_6N$, Calc. % : C 52,35 H 7,69 N 5,09
Tr. 52,39 7,71 5,16.

Ethyl-2 (Alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3

Ethyl-2 (Ethyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (S).

$C_{13}H_{23}O_6N$

Liquide jaune clair, Eb_1 = 135° ; n_D^{25} = 1,443 ; d_4^{25} = 1,108 ;
R.M. Calc. 71,15 ; Obs. 69,10 ; Rdt = 61 %.

Analyse : $C_{13}H_{23}O_6N$, Calc. % : C 53,96 H 8,01
Tr. 53,88 8,07.

Ethyl-2 (Propyl-2$_1$ nitro-2$_2$) éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (T).

$C_{14}H_{25}O_6N$.

Liquide jaune, Eb_4 = 156-158° ; n_D^{25} = 1,451 ; d_4^{25} = 1,083 ; R.M. Calc. 75,77 ; Obs. 75,27 ; Rdt = 59 %.

Analyse : $C_{14}H_{25}O_6N$, Calc. % : C 55,43 H 8,31
Tr. 55,60 8,19.

Ethyl-2 (Isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$) éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (U).

$C_{14}H_{25}O_6N$.

Liquide jaune , Eb_5 = 158-160° ; n_D^{25} = 1,453 ; d_4^{25} = 1,085 ; R.M. Calc. 75,77 ; Tr. 75,69 ; Rdt = 58 %.

Analyse : $C_{14}H_{25}O_6N$, Calc. % : C 55,43 H 8,31
Tr. 55,24 8,18.

(Alcoyl-2$_1$ nitro-2$_2$) propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3

(Diméthyl-2$_1$,2$_1$ nitro-2$_2$) propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (V).

$C_{12}H_{21}O_6N$

Liquide incolore ; distillation sans la moindre décomposition ; Eb_1 = 121° ; n_D^{25} = 1,447 ; d_4^{25} = 1,120 ; R.M. Calc. 66,53 ; Obs. 65,78 ; Rdt = 35 %.

Analyse : $C_{12}H_{21}O_6N$, Calc. % : N 5,09 ; Tr. 5,12.

(Ethyl-2$_1$ nitro-2$_2$) propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (X).

$C_{12}H_{21}O_6N$

Liquide jaune foncé, Eb_5 = 142° ; n_D^{25} = 1,444 ; d_4^{25} = 1,108 ; R.M. Calc. 66,53 ; Obs. 65,93 ; Rdt = 31 %.

Analyse : $C_{12}H_{21}O_6N$, Calc. % : N 5,09 ; Tr. 5,62.

Une nouvelle distillation n'a pas purifié le produit, celui-ci se décomposant chaque fois avec formation d'abondantes fumées blanches, tandis que le vide décroît régulièrement.

(Propyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (Y)

$C_{13}H_{23}O_6N$

Liquide jaune-vert, devenant brun au bout de quelques heures, se décomposant à la distillation, Eb_9 = 160° ; n_D^{25} = 1,445 ; d_4^{25} = 1,070 ; R.M. Calc. 71,15 ; Obs. 71,88 ; Rdt = 45 %.

Analyse : $C_{13}H_{23}O_6N$, Calc. % : N 4,84 ; Tr. 5,61.

(Isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 (Z).

$C_{13}H_{23}O_6N$

Liquide vert, devenant brun au repos, se décomposant à la distillation, Eb_5 = 145° ; n_D^{25} = 1,446 ; d_4^{25} = 1,077 ; R.M. Calc. 71,15 ; Obs. 71,58 ; Rdt = 64 %.

Analyse : $C_{13}H_{23}O_6N$, Calc. % : N 4,84 ; Tr. 5,87.

DEUXIEME PARTIE

REDUCTION DES ESTERS γ-NITRES.

BIBLIOGRAPHIE.

La réduction d'un dérivé nitré comporte différents degrés (dérivé nitrosé, dérivé hydroxylaminé), pour aboutir finalement à une amine. La plupart des réducteurs (hydrogénation catalytique sur nickel, cuivre, platine ; réduction en milieu acide par le fer et l'acide acétique ou le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique ; aluminohydrure de lithium, etc ...) engendrent directement l'amine.

L'apparition d'une fonction ester, en γ du groupement nitré était susceptible d'influencer la réaction de réduction. Si l'hydrogénation des esters γ-nitrés en composés hydroxylaminés, ne paraît pas avoir fait l'objet de recherches, par contre différents travaux étudient l'hydrogénation catalytique des γ-nitroesters, soit en présence de nickel Raney, soit d'oxydes de cuivre et de platine.

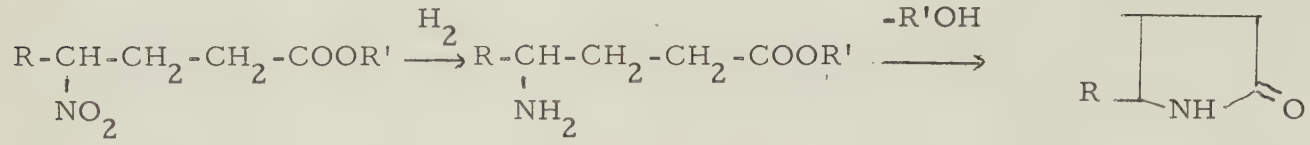
Mais, il est bien connu que l'hydrogénation catalytique d'un ester en alcool ne peut se faire que sur chromite de cuivre (procédé Adkins), le nickel ou le platine étant inopérant. Suivant le mode de réduction, nous aurons trois possibilités :

- réduction du groupement NO_2 seulement, avec obtention d'amino-esters,
- réduction simultanée du groupement NO_2 et de la fonction ester avec obtention d'aminoalcools,
- réduction de la fonction ester uniquement et obtention de nitro-alcools.

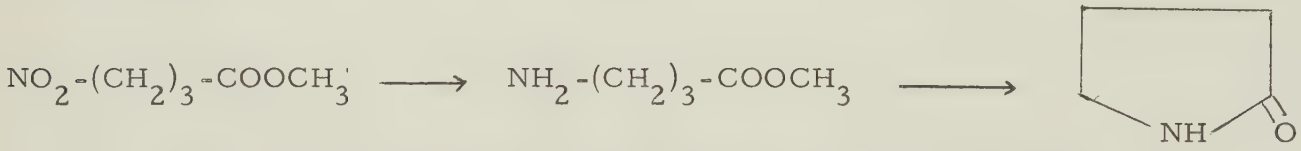
1° - Réduction des esters γ-nitrés en esters γ-aminés

La réduction d'un ester γ-nitré par l'hydrogène en présence de nickel ou d'oxyde de platine devrait fournir théoriquement un γ-aminoester. En fait, celui-ci n'a jamais été isolé, par suite de la cyclisation spontanée

avec élimination d'alcool qui se produit au cours de la réaction de réduction. On obtient alors un γ-butyrolactame ou pyrrolidone-2 :

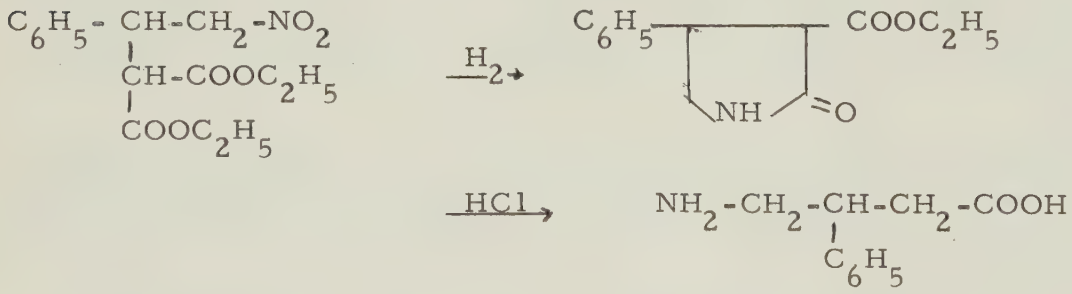


Ainsi, O. Von SCHICKH (7), ou ISHARA (6), hydrogènent le γ-nitro butyrate de méthyle sur nickel Raney, sous pression de 100 atmosphères; la température n'est pas donnée. O. Von SCHICKH obtient quantitativement la pyrrolidone :

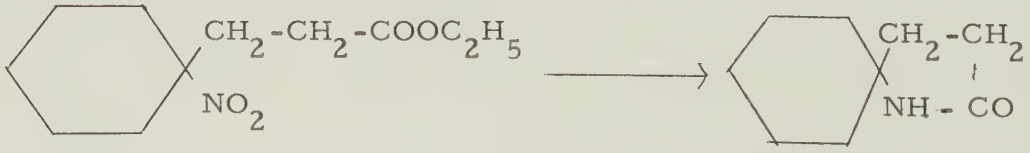


MOFFET obtient la diméthyl-5, 5 pyrrolidone-2, par réduction sur nickel Raney W_5, à 55°, et sous quelques atmosphères, du nitro-4 méthyl-4 valérate de méthyle (10).

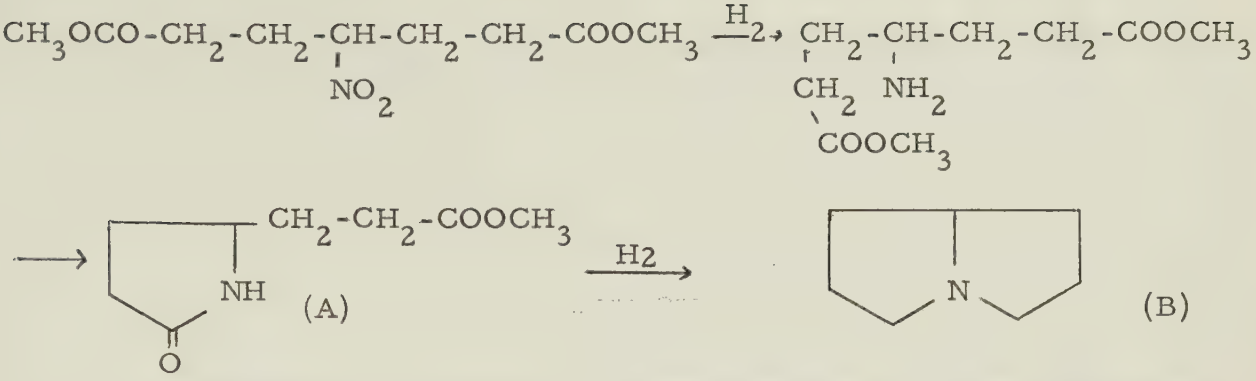
PEREKALIN et SOPOVA (27), par réduction sur nickel Raney du composé d'addition du nitrostyrène sur le malonate d'éthyle, obtiennent une carbéthoxy-3 pyrrolidone-2 qu'ils hydrolysent en aminoacide :



O. Von SCHICK (47) étend cette réduction à des composés cyclohexaniques, en hydrogénant le β-(nitro-1 cyclohexyl) propionate d'éthyle en spirocyclohexyl-5 pyrrolidone-2 sur nickel Raney à 40°, sous 100 atmosphères:



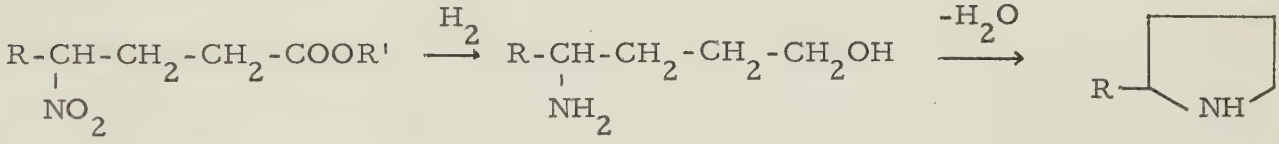
Enfin, LEONARD, HRUDA et LONG(5) hydrogènent le γ-nitropimélate de méthyle sur oxyde de platine, sous 3 atmosphères à 25°, pour obtenir la β-carbométhoxyéthyl-5 pyrrolidone-2 (A), produit intermédiaire dans la synthèse de la pyrrolizidine (B).



MICHEEL et ALBERS (3) reprendront plus tard ces travaux pour synthétiser des dicétopyrrolizidines ainsi que nous le verrons au Chapitre III.

2° - Réduction des esters γ-nitrés en γ-aminoalcools

Ces réductions sont toutes effectuées sur chromite de cuivre vers 250° sous des pressions de 300 à 350 atmosphères. Dans ces conditions, l'aminoalcool obtenu se cyclise spontanément, par perte d'une molécule d'eau, en pyrrolidine :



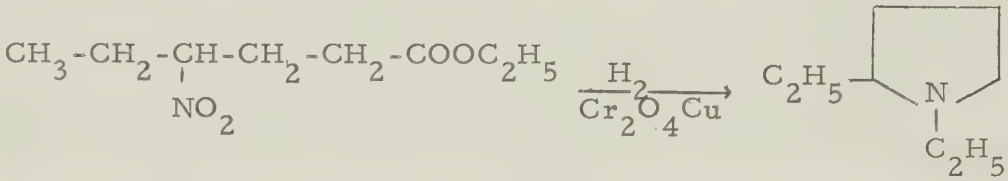
LEONARD et HRUDA hydrogénaient le γ-nitropimélate de méthyle en deux temps. Sur oxyde de platine, ils obtenaient comme nous l'avons vu la β-carbométhoxyéthyl-5 pyrrolidone-2 ; après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, ils ajoutaient du chromite de cuivre et opéraient en autoclave sous pression de 300 atmosphères d'hydrogène à 250°. Dans ces conditions, ils obtenaient la pyrrolizidine.

Par la suite, LEONARD et Coll. ne cherchèrent plus à isoler les pyrrolidones intermédiaires et hydrogénèrent directement, en un seul temps, sur chromite de cuivre, les esters γ-nitrés préparés dans la première partie. Ainsi LEONARD et FELLEY (14) obtiennent la méthyl-1 pyrrolizidine en réduisant le β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle sur chromite de cuivre à 265° et 250 atmosphères, avec un rendement de 75 %.

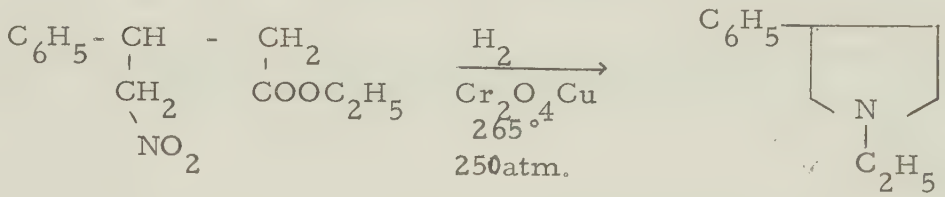
LEONARD et SHOEMAKER (13) préparent de la même façon diverses alcoylpyrrolizidines.

Dans le cas des monoesters γ-nitrés, les conditions de température provoquent une réaction secondaire : il y a N-alcoylation de la pyrrolidine primitivement formée. En effet, l'alcool éliminé dans la cyclisation réagit avec la pyrrolidine dont l'hydrogène porté par l'atome d'azote est suffisamment mobile.

Ainsi LEONARD et BECK (12) obtiennent la diéthyl-1, 2 pyrrolidine à partir du γ-nitrohexanoate d'éthyle :



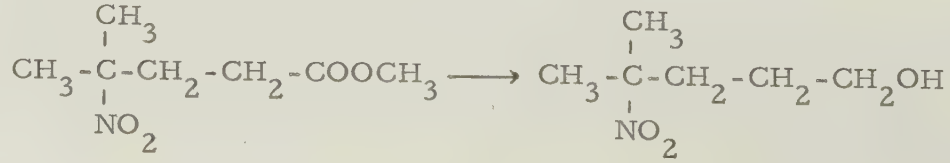
De même, LEONARD et SIMON (16) obtiennent la β-phényl N-éthyl-pyrrolidine à partir du β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle :



Outre, l'hydrogenation sur chromite de cuivre, nous trouvons un autre procédé de réduction des esters γ-nitrés avec BROWN et Van GULICK (11). Ces auteurs utilisent l'aluminohydrure de lithium. En opérant à la température de reflux de l'éther, ils réduisent le méthyl-4 nitro-4 pentanoate de méthyle en hydroxy-4 diméthyl-1, 1 butylamine. Dans ce cas, l'aminoalcool ne se cyclise pas et est obtenu avec un rendement de 74 %.

3° - Réduction des γ-nitroesters en γ-nitroalcools

Il existe un seul exemple à notre connaissance : FEUER et KUCERA (48) utilisent l'aluminohydrure de lithium, mais cette fois à des températures allant de -30° à -70°. Dans ces conditions, seule la fonction ester serait réduite. Ces auteurs réduisent le γ-nitrovalérate de méthyle et le méthyl-4 nitro-4 pentanoate de méthyle en nitroalcools correspondants avec des rendements respectifs de 61 % et 76 % :



INTRODUCTION.

Nous avons envisagé la réduction systématique des différents groupes d'esters γ-nitrés préparés dans la précédente partie, par hydrogénation catalytique sur nickel Raney, à température ambiante et pression ordinaire.

Le premier chapitre traitera de la réduction des esters γ-nitrés primaires et secondaires de monoacides.

Le deuxième chapitre étudiera la réduction des esters γ-nitrés de β-diacides.

Dans le troisième chapitre, nous verrons le comportement particulier des esters γ-nitropiméliques.

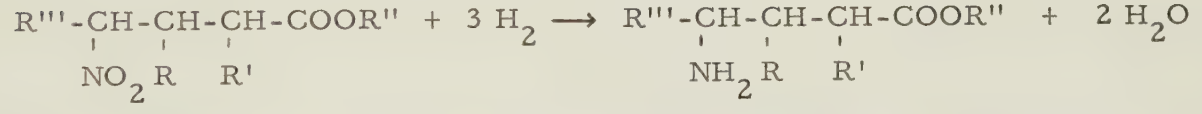
Enfin, dans le dernier chapitre, nous hydrolyserons les différentes pyrrolidones obtenues en acides γ-aminés.

CHAPITRE I

HYDROGENATION CATALYTIQUE DES γ-NITROESTERS PRIMAIRES ET SECONDAIRES DE MONOACIDES.

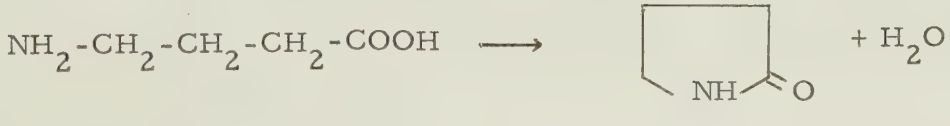
PARTIE THEORIQUE.

L'hydrogénation catalytique sur nickel Raney, à pression et température ordinaires, transforme un groupement nitré NO_2 en groupement aminé NH_2 ; la fonction ester n'étant pas affectée, nous devrions donc obtenir théoriquement des esters de γ-aminoacides :



mais par suite d'une cyclisation avec élimination d'alcool, il se forme en fait un γ-butyrolactame plus ou moins substitué :

Cette cyclisation est analogue à celles des γ-aminoacides : lorsqu'on les chauffe au voisinage de leur point de fusion, ils se déshydratent pour donner des lactames ; ainsi le γ-butyrolactame s'obtient-il par chauffage de l'acide γ-aminobutyrique vers 200°.



Mais, dans le cas des γ-aminoesters, il est vraisemblable que cette cyclisation a lieu moyennant un apport très faible de calories. Elle se fait soit spontanément, l'hydrogénation étant toujours exothermique, soit lorsque l'on chauffe le produit de la réaction, au moment de la distillation.

Tous les travaux énumérés dans la bibliographie précédente mentionnent le stade intermédiaire du γ-aminoester. En fait, aucun chercheur ne l'a jamais isolé.

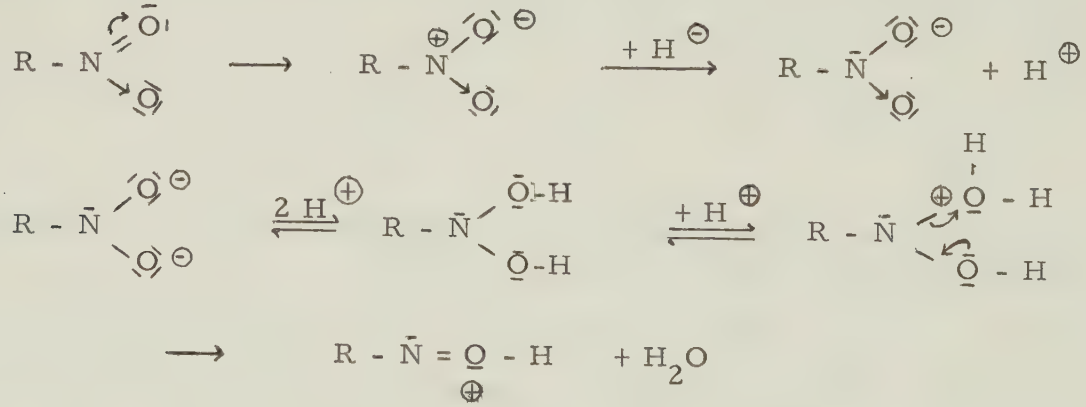
Les γ-butyrolactames sont les amides internes d'acides γ-aminés et identiques aux composés hétérocycliques dérivés de la pyrrolidine, c'est à dire les pyrrolidones-2.

Mécanisme de l'hydrogénation catalytique sur Ni Raney d'un dérivé nitré.

On sait que le rôle du catalyseur serait d'adsorber les molécules d'hydrogène. Mais il est alors possible que le nickel agisse en polarisant la molécule d'hydrogène :

$$H_2 \rightleftharpoons H^{\oplus} + H^{\ominus}$$

D'après PACKER et VAUGHAN (49), la réduction implique à la fois l'addition d'anions hydrogène et de protons hydrogène suivant les réactions suivantes :



dérivé hydroxylaminé

amine

En additionnant tous les membres des réactions, on retrouve l'équation classique :

$$R - NO_2 + 3\ H^{\oplus} H^{\ominus} \longrightarrow R - NH_2 + 2\ H_2O$$

Etude bibliographique les pyrrolidones-2

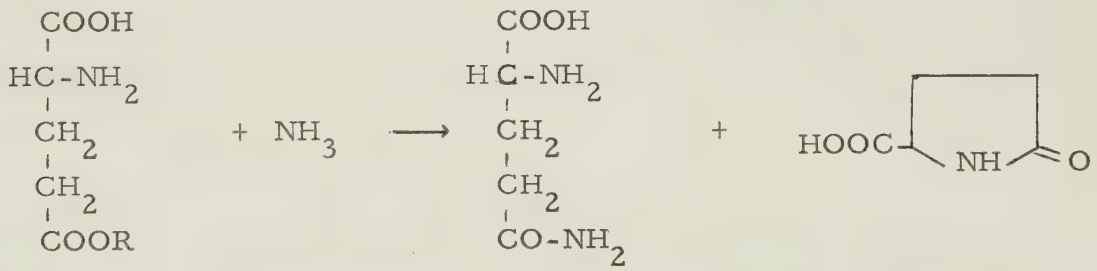
Une bibliographie très complète des méthodes de préparation des lactames a paru dans "Houben-Weyl" (50). Nous résumerons les résultats relatifs aux γ-butyrolactames en donnant un seul exemple pour chaque cas.

Obtention de γ-butyrolactames ou alcoylpyrrolidones-2

1° - A partir de γ-aminoacides ou de γ-aminoesters.

Ainsi GABRIEL (51) prépare la pyrrolidone-2 en chauffant l'acide γ-aminobutyrique au voisinage de son point de fusion.

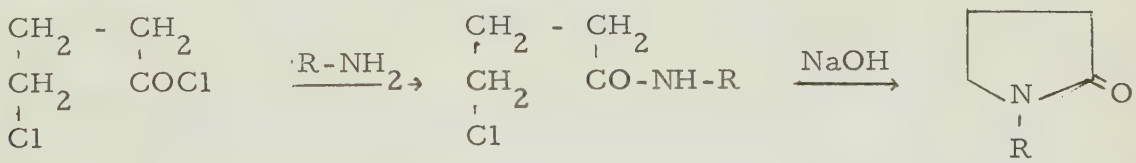
Les exemples de préparation à partir d'aminoesters sont plus complexes : Ainsi BEECHAM (52) obtient l'acide pyrrolidone-2 carboxylique-5, à côté d'une faible proportion de glutamine, dans la réaction suivante :



3 % 90 %

2° - A partir d'acides γ-halogénés ou d'amides γ-halogénés

Ainsi, un brevet (53) revendique l'action de diverses amines sur le chlorure de l'acide γ-chlorobutyrique :

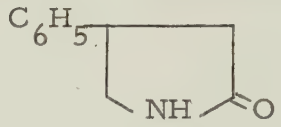


3° - A partir de γ-cyanoacides ou de γ-cyanoesters

WINANS et ADKINS (54) condensent le cyanure de benzyle et le chloracétate d'éthyle et réduisent le composé obtenu en phényl-4 pyrrolidone-2

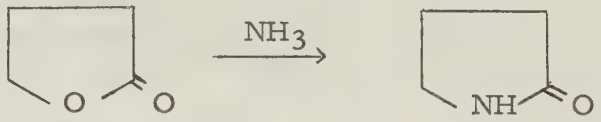
$$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CN + Cl\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \longrightarrow C_6H_5\text{-}\underset{\underset{CN}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{H_2}$$

$$C_6H_5\text{-}\underset{\underset{CH_2\text{-}NH_2}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \longrightarrow$$



4° - A partir d'acides γ-alcoʒols ou de γ-lactones

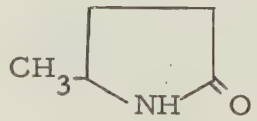
Mc ELVAIN et VOZZA (55) condensent la butyrolactone avec l'ammoniac ou une amine vers 200-230°.



5° - A partir d'acides γ-cétoniques

Par hydrogénation de l'acide lévulique en présence de NH_3, on obtient la méthyl-5 pyrrolidone-2 (56) :

$$CH_3\text{-}\underset{\underset{CO}{|}}{CH_2}\text{-}\underset{\underset{COOH}{|}}{CH_2} \xrightarrow[H_2]{NH_3}$$



On peut également traiter l'acide lévulique par le formamide (réaction de LEUCKART) (57).

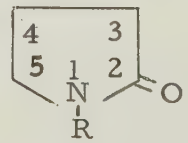
6°- A partir d'acides γ-nitrés

C'est l'objet de la bibliographie précédente.

7° - A partir d'imides de γ-diacides

Ainsi TAFEL et STERN (58) réduisent électrolytiquement le succinimide en pyrrolidone-2

Si l'on considére les diverses alcoylpyrrolidones ainsi obtenues, on constate que ce sont pour la majorité des N-alcoylpyrrolidones, ou alcoyl-1 pyrrolidones dont nous ne parlerons pas :



Si l'on excepte la pyrrolidone ordinaire et la méthyl-5 pyrrolidone-2, qui ont fait l'objet de très nombreux travaux, vu leur préparation aisée à partir des acides γ-aminobutyrique et valérique, on remarque qu'il existe fort peu de pyrrolidones alcoylées uniquement sur les carbones 5, 4 ou 3.

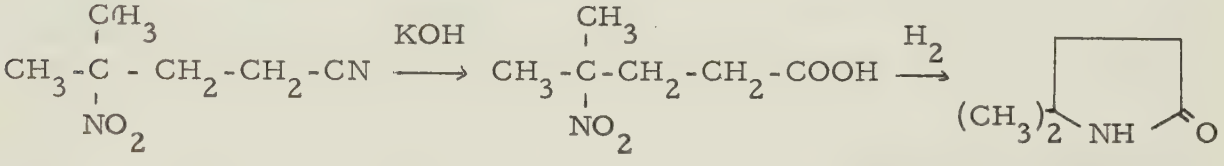
Voyons les quelques alcoylpyrrolidones connues jusqu'à présent :

1° - Pyrrolidones en C_5H_9ON

Nous ne reviendrons pas sur la méthyl-5 pyrrolidone-2 amplement décrite. La méthyl-4 pyrrolidone-2 a été synthétisée par SIRCAR (59). Nous reparlerons de sa préparation comme de celles des diverses alcoyl-4 pyrrolidones-2, synthétisées par cet auteur, dans le chapitre suivant. La méthyl-3 pyrrolidone-2 n'était pas connue jusqu'à présent .

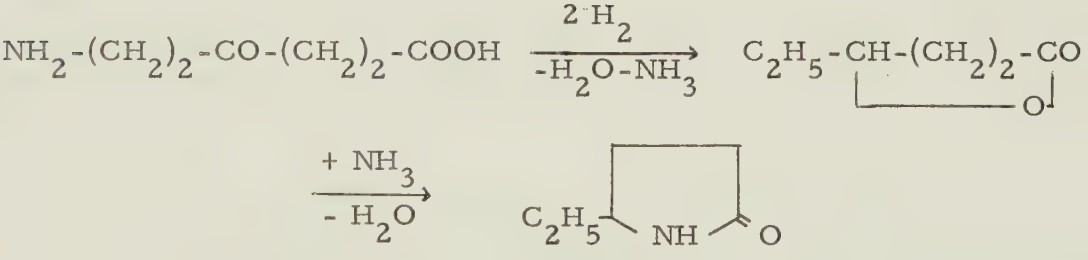
2° - Pyrrolidones en $C_6H_{11}ON$

- La diméthyl-5, 5 pyrrolidone-2 a été obtenue par BUCKLEY et ELLIOT (60) à partir du γ-nitro γ-méthylpentanenitrile :



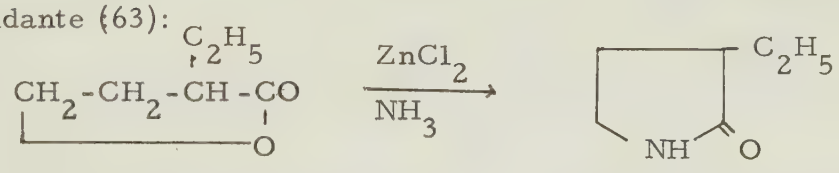
MOFFET et WHITE (10) d'une part, ELDERFIELD et HAGEMAN (61) d'autre part, l'ont obtenue par réduction du γ-nitroester correspondant.

- L'éthyl-5 pyrrolidone-2 est préparée par MOFFET comme la diméthyl-5, 5 pyrrolidone-2 (10) ; BOFFA (62), la synthétise plus tard à partir de l'acide amino-6 céto-4 caproïque :



- les diméthyl-4, 4 et éthyl-4 pyrrolidones-2 seront examinées dans le chapitre suivant comme nous l'avons signalé plus haut.

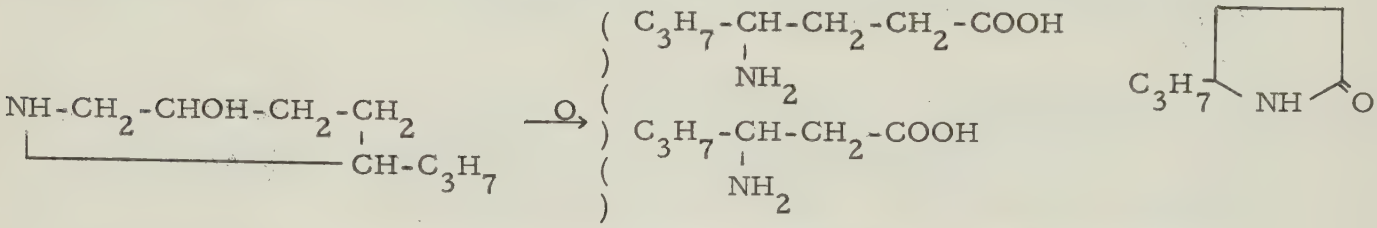
- l'éthyl-3 pyrrolidone-2 est obtenue par BRUNNER à partir de la lactone correspondante (63):



- Enfin, la diméthyl-3, 3 pyrrolidone-2 a été synthétisée il y a fort longtemps par BLAISE (75).

3° - Pyrrolidones en $C_7H_{13}ON$ et au-dessus

- Un Brevet mentionne les triméthyl-5, 5, 3 et 5, 5, 4 pyrrolidones-2 (64)
- La triméthyl-5, 3, 3 pyrrolidone-2 a été isolée par HALLER (76). Nous y reviendrons dans le chapitre IV.
- la propyl-5 pyrrolidone-2 est synthétisée par SPÄTH et Coll. (65), au cours de leurs travaux sur la constitution de la pseudoconhydrine. Ces auteurs, par oxydation du dérivé N-benzoylé de ce composé, obtiennent les dérivés benzoylés de deux aminoacides : l'amino-3 hexanoïque et l'amino-4 heptanoïque ; ce dernier, neutralisé par HCl, puis traité par CO_3Ag_2, pour libérer l'amino-acide de son dérivé benzoylé, fournit par distillation, la propyl-5 pyrrolidone-2 :

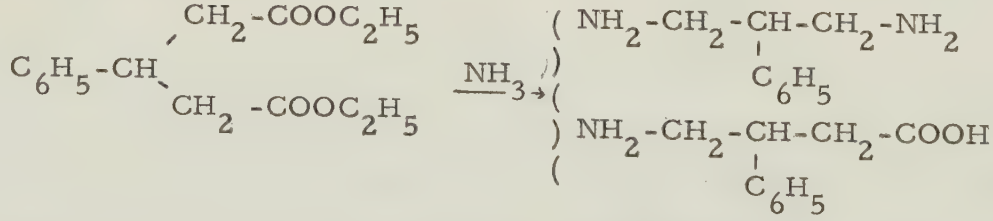


Enfin, citons trois autres alcoylpyrrolidones-2 : l'éthyl-4 méthyl-4 pyrrolidone-2, les diméthyl-4, 4 et 3, 4 pyrrolidones-2 (voir chapitre suivant).

4° - Arylpyrrolidones-2

Puisque nous avons réduit deux esters γ-nitrés aromatiques, il nous faut mentionner les diverses arylpyrrolidones connues. Comme pour les alcoyl-pyrrolidones, nous avons surtout des composés substitués à l'azote. En fait, nous n'avons trouvé signalées que trois arylpyrrolidones non substituées à l'azote :

- la phényl-4 pyrrolidone-2, découverte par JACKSON et KENNER (66) qui obtenaient le bromhydrate de l'acide γ-amino β-phénylbutyrique comme sous-produit dans la fabrication de l'α, γ-diamino β-phénylpropane à partir du β-phénylglutarate d'éthyle



en traitant le bromhydrate par la potasse, et en distillant l'acide, non isolé.

Plus tard, WINANS et ADKINS (54) réduisent l'ester cyané correspondant. Enfin, KOELSCH et STRATTON (67) signalent également celle-ci.

- la phényl-5 pyrrolidone-2 et la méthyl-4 phényl-4 pyrrolidone-2 sont également mentionnées dans la littérature.

RESULTATS

Ils sont résumés dans le Tableau VI.

Les esters γ-nitrés primaires (A, B, C, D) donnent des alcoyl- (ou phényl) pyrrolidones-2, les esters γ-nitrés secondaires (E, F, G, H) donnent des méthyl-5 alcoyl (ou phényl) pyrrolidones-2.

Les rendements en alcoylpyrrolidones sont sensiblement identiques et ne dépassent pas 60 %. On constate en effet que ces pyrrolidones distillent avec une légère décomposition (fumées blanches)et que la résinification est assez importante. La phényl-4 pyrrolidone-2 est obtenue avec un meilleur rendement. Par contre, celui assez faible de la méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2, s'explique par l'impureté du produit de départ : le β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle.

Nous avons ainsi synthétisé quatre nouvelles pyrrolidones : la méthyl-3 pyrrolidone-2 les diméthyl-4,5 pyrrolidone -2, diméthyl-3,5 pyrrolidone -2 et la méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2.

Toutes les alcoylpyrrolidones sont des solides, à point de fusion assez bas (20 à 50°) et très hygroscopiques. Elles ne sont pas recristallisables, de ce fait, leur analyse est délicate, et il est utile de les transformer en dérivés cristallisés à point de fusion plus élevé.

C'est ainsi que le chlorure de p-nitrobenzoyle donne des (p-nitrobenzoyl)-1 alcoylpyrrolidones-2.

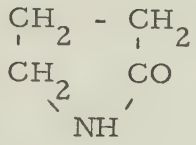
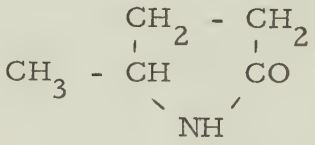
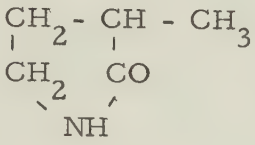
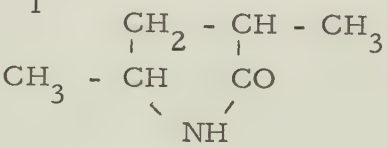
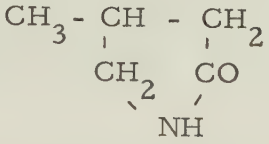
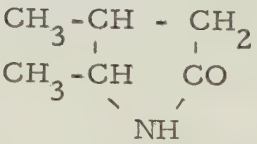
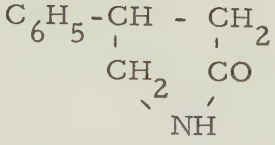
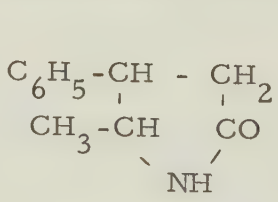
Alcoyl (phényl) pyrrolidone-2	Méthyl-5 alcoyl (phényl) pyrrolidone-2
A_1  Pyrrolidone-2 Rdt = 52 %	E_1  Méthyl-5 pyrrolidone-2 Rdt = 55 %
B_1  Méthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 60 %	F_1  Diméthyl-3,5 pyrrolidone-2 Rdt = 56 %
C_1  Méthyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 58 %	G_1  Diméthyl-4,5 pyrrolidone-2 Rdt = 56 %
D_1  Phényl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 75 %	H_1  Méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 25 %

Tableau VI

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Mode opératoire

L'hydrogénation d'un groupement NO_2 sur nickel Raney est lente dans les conditions normales de température et de pression. L'expérience nous a montré que la quantité de catalyseur utilisée, influençait la vitesse d'hydrogénation. Nous avons employé en général 1 g de nickel Raney par litre d'hydrogène à absorber. Mais la pureté du produit de départ compte pour beaucoup dans la rapidité de l'hydrogénation.

L'ester γ-nitré est dilué avec 100 ml d'alcool à 95°. La quantité d'hydrogène absorbée est souvent inférieure à la quantité théorique de plusieurs décilititres, car le nickel Raney récemment préparé contient de l'hydrogène adsorbé ; on constate d'ailleurs qu'en ajoutant le nickel Raney à l'ester γ-nitré en solution alcoolique, il se produit un fort échauffement.

La solution alcoolique après hydrogénation est décantée et filtrée; le nickel est lavé deux fois avec 30 ml d'alcool à 95°. Après élimination de l'alcool, au bain-marie sous 40 mm, le résidu est distillé sous vide poussé. La pyrrolidone cristallise, soit spontanément, soit au bout de quelques heures à 0°.

Les dérivés p-nitrobenzoylés sont obtenus suivant la méthode d'ELDERFIELD(61), par chauffage de 1 g de pyrrolidone avec 1 g de chlorure de p-nitrobenzoyle, durant 3 minutes vers 100° et recristallisation dans l'alcool absolu. Cependant certaines pyrrolidones, notamment la diméthyl-3,5 pyrrolidone-2 et la diméthyl-4,5 pyrrolidone-2 ne donnent pas de dérivé cristallisé. Il y a résinification spontanée par mélange des deux réactifs, même en opérant à froid et en milieu éthéré.

II - Résultats

Pyrrolidone-2 (A_1) C_4H_7ON

Réactifs	- γ-nitrobutyrate de méthyle	:	33 g (0,22 mole)
	catalyseur	:	10 g
	Volume d'hydrogène théorique	:	15,1 litres
	Volume d'hydrogène absorbé	:	14,6 litres en 6 heures

On recueille à la distillation, la fraction 92-96° sous 5 mm ; Rdt = 52 %.

Cristaux hygroscopiques , F = 26° ; Eb_5 = 94-95°, en accord avec la littérature (55) (58).

Méthyl-3 pyrrolidone-2(B_1). C_5H_9ON

Réactifs
- α -méthyl γ -nitrobutyrate de méthyle : 30 g (0, 188 mole)
- Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 12, 5 litres
Volume - absorbé : 11, 7 litres en 10 heures.

Rdt = 60 %.

Cristallisation au bout de quelques heures à 0°.
Cristaux, F = 50° ; Eb_4 = 96-97°.

Dérivé N-p-nitrobenzoylé - Paillettes blanches, F = 122° (alcool).

Analyse : $C_{12}H_{12}O_4N_2$, Calc. % : N 11, 29 ; Tr. 11, 49.

Méthyl-4 pyrrolidone-2 (C_1). C_5H_9ON

Réactifs
- β -méthyl γ -nitrobutyrate de méthyle : 25 g (0, 143 mole)
- Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 9, 6 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 9, 5 litres en 2 h 30.

Rdt = 58 %

Cristaux d'aspect huileux, très hygroscopiques , F = 43° ; Eb_8=118° ; SIRCAR (59) donne Eb_{15} = 116° et ne signale pas de point de fusion.

Dérivé N-p nitrobenzoylé - Fines aiguilles blanc-gris, F = 107°.

Analyse : $C_{12}H_{12}O_4N_2$, Calc. % : N 11, 29 ; Tr. 11, 19.

Phényl-4 pyrrolidone-2 (D_1). $C_{10}H_{11}ON$

Réactifs
- β -phényl γ -nitrobutyrate d'éthyle : 30 g (0, 126 mole)
- Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 8, 5 litres
Volume - absorbé : 8, 45 litres en 4 heures.

Rdt = 75 %.

Cristallisation spontanée après distillation ; recristallisation dans le mélange benzène-éther de pétrole (1/2).
Cristaux, F = 75° ; Eb_5 = 178°, en accord avec la littérature (54, 66, 67).

Méthyl-5 pyrrolidone-2 (E_1). C_5H_9ON

Réactifs - γ-nitrovalérate de méthyle : 30 g (0,188 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 12,5 litres
Volume - absorbé : 11,1 litres en 6 heures.

Rdt = 55 %

Liquide jaune, ne cristallisant pas, même après plusieurs jours à 0° ; la littérature donne un point de fusion de 41° (56, 57).

$Eb_3 = 101°$; $n_D^{25} = 1,473$; $d_4^{25} = 1,039$; R.M. Calc. 26,70 ; Tr. 26,65.

Diméthyl-3,5 pyrrolidone-2 (F_1). $C_6H_{11}ON$

Réactifs - α-méthyl γ-nitrovalérate de méthyle : 30 g (0,17 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 11,5 litres
Volume - absorbé : 10,8 litres en 4 heures.

Rdt = 56 %.

Cristallise au bout de plusieurs jours à 0°, mais fond rapidement à température ambiante.

Cristaux, F = 22° ; $Eb_4 = 101°$; $d_4^{25} = 0,999$; $n_D^{25} = 1,468$. R.M. Calc. 31,40 ; Tr. 31,55.

Analyse : $C_6H_{11}ON$, Calc. % : N 12,39 ; Tr. 12,27.

Ce composé ne donne pas de dérivé cristallisé avec le chlorure de p-nitrobenzoyle.

Diméthyl-4,5 pyrrolidone-2 (G_1). $C_6H_{11}ON$

Réactifs - β-méthyl γ-nitrovalérate d'éthyle : 24 g (0,127 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 8,5 litres
Volume - absorbé : 8,1 litres en 2 heures.

Rdt = 56 %.

Cristallise rapidement dès qu'on porte le produit à 0°.

Cristaux, très hygroscopiques, $Eb_3 = 96°$; F = 34°.

Ce composé ne donne pas de dérivé cristallisé avec le chlorure de p-nitrobenzoyle.

Méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2 (H_1). $C_{11}H_{13}ON$

Réactifs - β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle : 16 g (très impur)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 4,3 litres
Volume - absorbé : 4,3 litres en 6 h 30.

Rdt = 25 %.

Cristallisation par élimination de l'alcool et recristallisation dans l'éther de pétrole.

Paillettes, F = 114°.

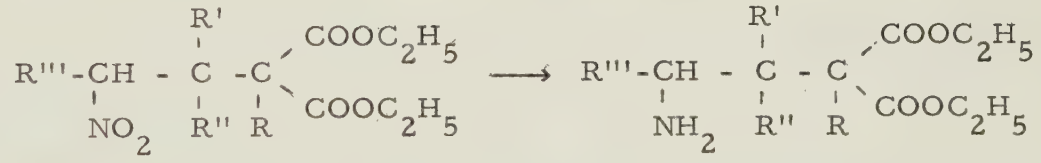
Analyse : $C_{11}H_{13}ON$, Calc. % : N 7,99 ; Tr. 7,93.

CHAPITRE II

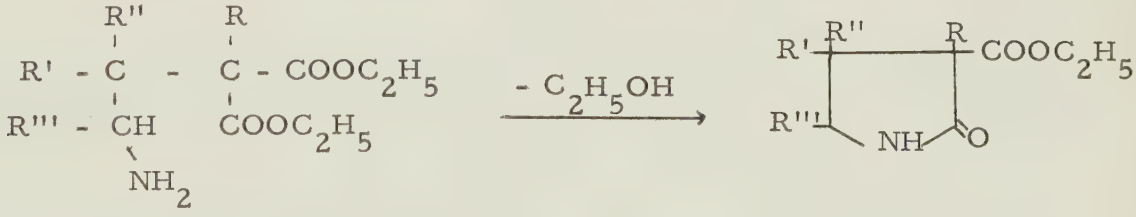
HYDROGENATION CATALYTIQUE DES ESTERS γ-NITRES DE β-DIACIDES .

PARTIE THEORIQUE.

L'hydrogénation catalytique sur nickel Raney, dans des conditions normales de température et de pression, des esters γ-nitrés de β-diacides devrait donner des γ-aminodiesters.

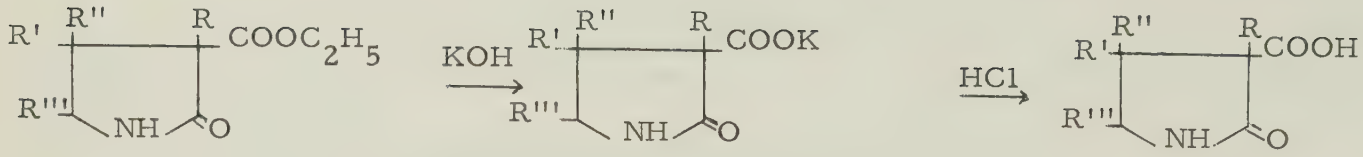


En fait, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, il y aura cyclisation par élimination d'alcool éthylique entre le groupement NH_2 et l'une des fonction esters :

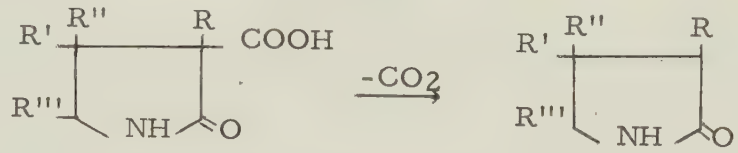


On obtient ainsi des alcoyl -3, 4, 5 carbéthoxy-3 pyrrolidones-2.

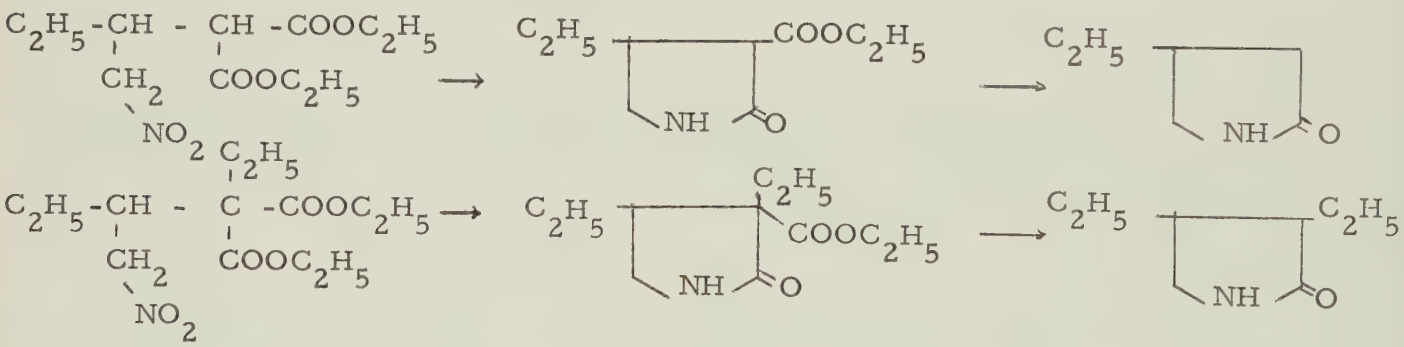
La saponification de la fonction ester par la potasse alcoolique, libère des acides alcoyl-3, 4, 5 pyrrolidone-2 carboxyliques-3 :



Ces acides se décarboxylent par chauffage vers 160° pour donner des alcoyl -3, 4, 5 pyrrolidones-2 :



La cyclisation en alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidone-2 est confirmée par les résultats de KOELSCH et STRATTON (67). En effet, l'hydrogénation de (l'éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle et de l'éthyl-2 (éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle nous a donné respectivement les éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 et diéthyl-3, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 que nous avons transformées en éthyl-4 pyrrolidone-2 et diéthyl-3, 4 pyrrolidone-2 :

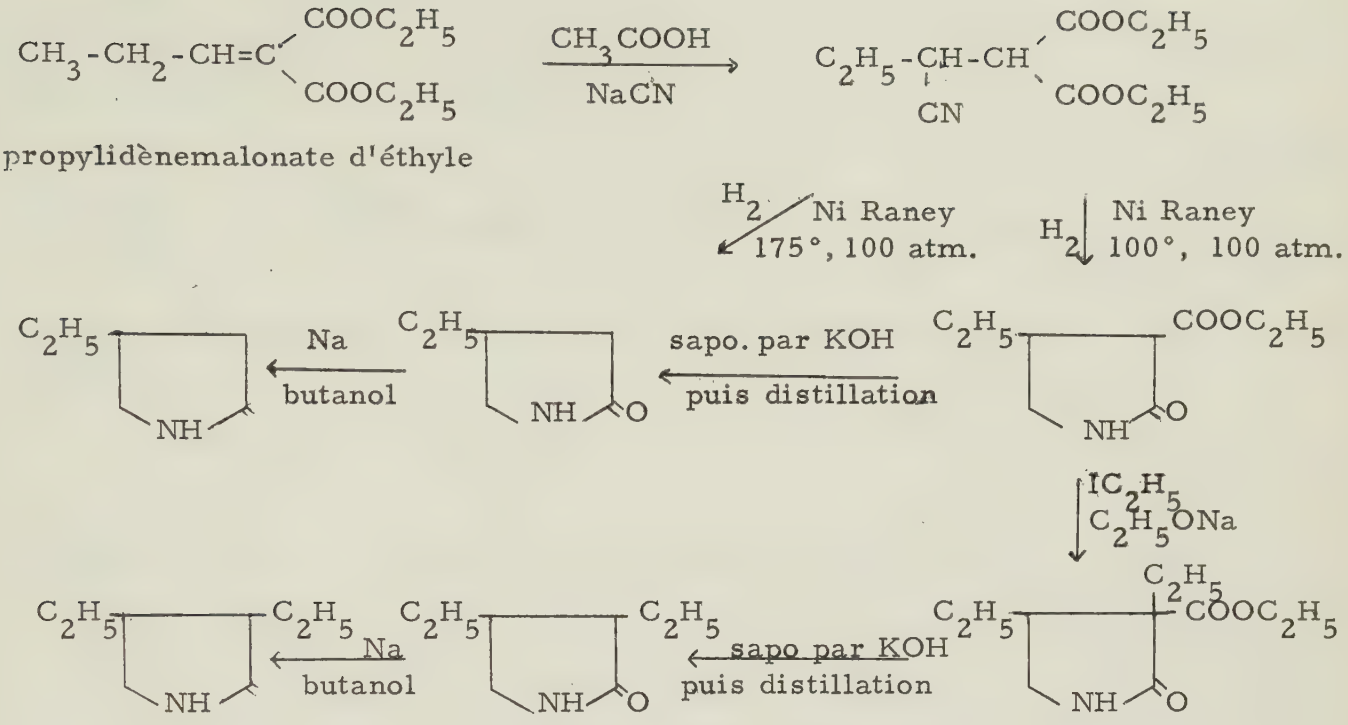


Or, KOELSCH et STRATTON obtiennent ces quatre composés par les opérations résumées dans le schéma de la page suivante.

Notons que la diéthyl-3, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 est obtenue par alcoylation de l'éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 dont l'hydrogène fixé au carbone portant le groupement carbethoxy est particulièrement mobile ;

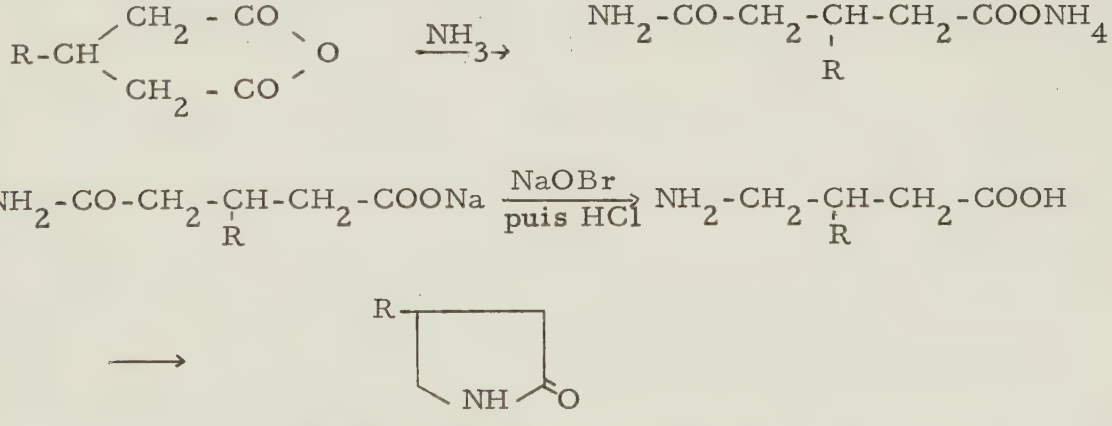
les acides pyrrolidonecarboxyliques n'ont pas été isolés par KOELSCH et STRATTON et ces auteurs n'ont pas cherché à hydrolyser les pyrrolidones en γ-aminoacides correspondants ; ils les ont réduites par le sodium dans le butanol en éthyl-4 et diméthyl-3, 4 pyrrolidines.

D'autre part, ces mêmes auteurs préparent également de la même manière et à partir du benzylidènemalonate d'éthyle, la phényl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 et la phényl-4 pyrrolidone-2.



Rappelons également que PEREKALIN et SOPOVA (27) condensèrent le nitrostyrène et le malonate d'éthyle et réduisirent le composé obtenu en phényl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 qu'ils hydrolysèrent en acide β-phényl γ-amino butyrique, sans chercher à isoler l'acide phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, ni la phényl-4 pyrrolidone-2.

Outre l'éthyl-4 pyrrolidone-2 et la diéthyl-3,4 pyrrolidone-2, nous avons également synthétisé une pyrrolidone déjà connue : la diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 En effet, SIRCAR (59) prépara diverses alcoyl-4 pyrrolidones-2 à partir de l'anhydride glutarique β-substitué :



SIRCAR n'isole pas les γ-aminoacides formés, il les distille pour obtenir les alcoyl-4 pyrrolidones-2. Il prépare ainsi, la méthyl-4 pyrrolidone-2, la diméthyl-4,4 pyrrolidone-2, l'éthyl-4 pyrrolidone-2, la diéthyl-4,4 pyrrolidone-2 et la méthyl-4 éthyl-4 pyrrolidone-2.

BROWN et Van GULICK (11) obtiennent de la même façon, la diméthyl-4,4 pyrrolidone-2.

Résultats

Les tableaux VII, VIII et IX indiquent respectivement les produits de réduction des :

1°- (alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioates d'éthyle-1,3.

2° - éthyl-2 (alcoyl-2_1 nitro-2_2) éthyl)-2 propanedioates d'éthyle-1,3

3° - (alcoyl-2_1 nitro-2_2 propyl)-2 propanedioates d'éthyle-1,3.

Les rendements en alcoyl carbethoxy-3 pyrrolidones-2 dépendent en grande partie du degré de pureté du diester γ-nitré de départ. C'est ainsi que les alcoyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidones-2 sont obtenues avec des résultats moins bons que les alcoyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidones-2. Deux alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2 (X' et Y') n'ont pu être isolées. Elles correspondent aux deux diesters γ-nitrés (X et Y) que nous n'avions pu obtenir à l'état pur. L'hydrogénation de ces esters conduit à des huiles brunes indistillables et non cristallisables, alors que toutes les autres alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2 sont des produits bien cristallisés.

Les acides alcoylpyrrolidone carboxyliques sont des composés bien cristallisés. Ils sont insolubles dans l'eau. Les rendements des acides X'' et Y'' sont calculés par rapport au diester γ-nitré de départ.

Les différentes pyrrolidones sont obtenues avec des rendements sensiblement voisins. A part celles possédant un groupement isopropyle, toutes ces pyrrolidones sont, commes celles du chapitre précédent, des solides à bas point de fusion, très hygroscopiques, solubles dans l'eau et les solvants organiques et non recristallisables. Elles forment des dérivés bien cristallisés et à point de fusion plus élevé avec le chlorure de p-nitrobenzoyle.

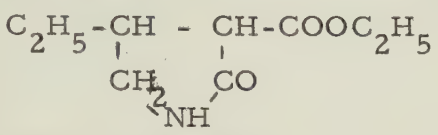
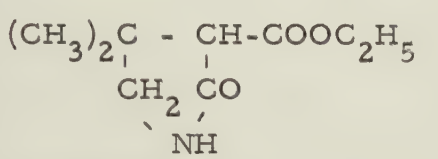
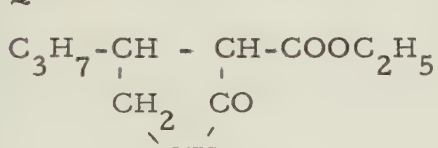
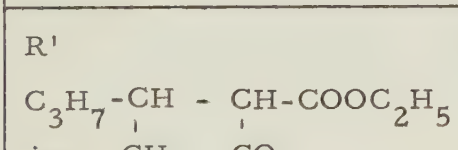
Alcoyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidones-2	Acides alcoyl-4 pyrrolidone -2 carboxyliques-3	Alcoyl-4 pyrrolidones-2
O'  Ethyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 91 %	O'' Acide éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 66 %	O_1 Ethyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 83 %
P'  Diméthyl-4, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 60 %	P'' Acide diméthyl-4, 4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 77 %	P_1 Diméthyl-4, 4 pyrrolidone-2 Rdt = 86 %
Q'  Propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 86 %	Q'' Acide propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 78 %	Q_1 Propyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 72 %
R'  Isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 73 %	R'' Acide isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 80 %	R_1 Isopropyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 74 %

Tableau VII

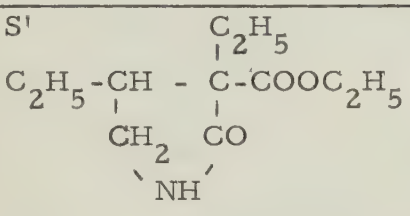
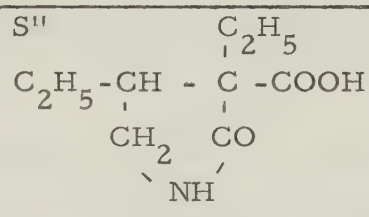
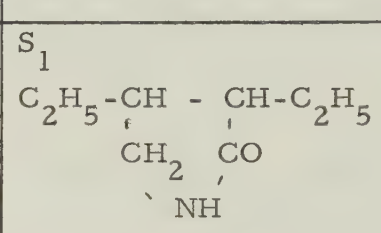
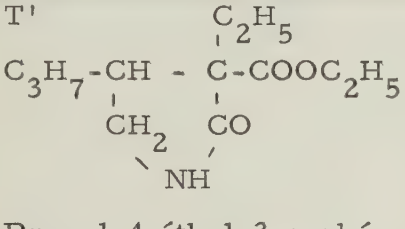
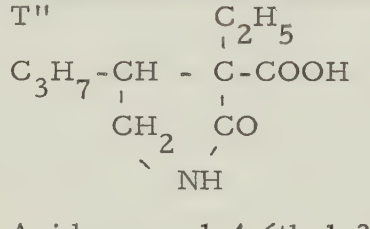
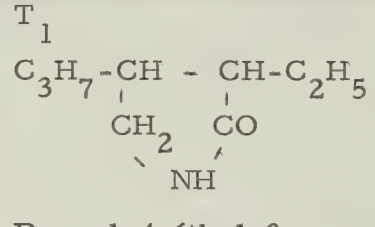
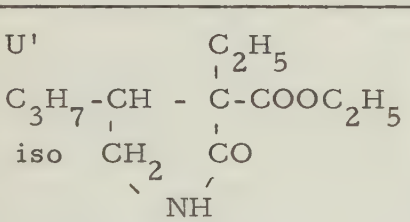
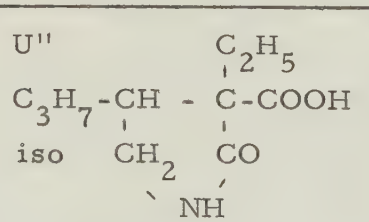
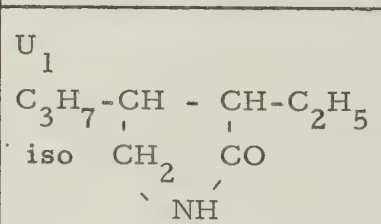
Alcoyl-4 éthyl-3 carbéthoxy-3 pyrrolidones-2	Acides alcoyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxyliques-3	Alcoyl-4 éthyl-3 pyrrolidones-2
S'  Diéthyl-3,4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 59 %	S''  Acide diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 65 %	S_1  Diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 Rdt = 73 %
T'  Propyl-4 éthyl-3 carbéthoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 56 %	T''  Acide propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 52 %	T_1  Propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 79 %
U'  Isopropyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 35 %	U''  Acide isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 60 %	U_1  Isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 61 %

Tableau VIII

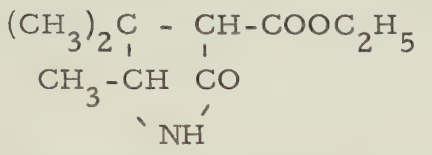
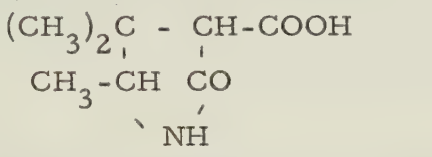
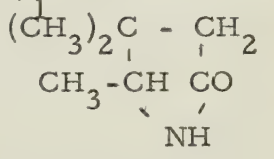
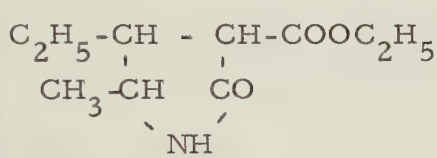
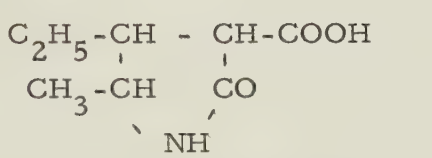
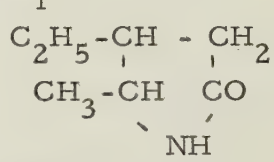
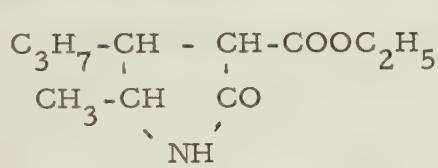
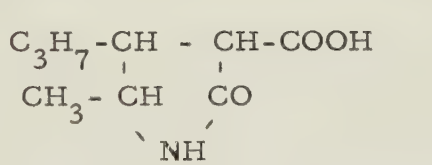
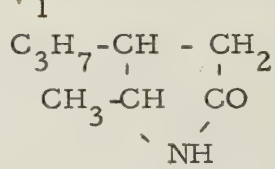
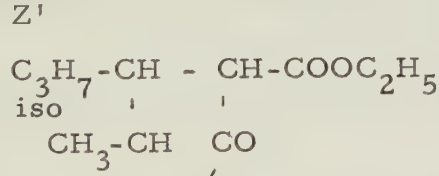
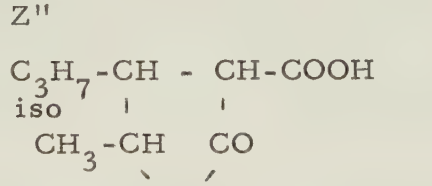
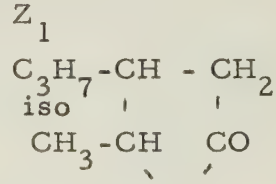
Méthyl-5 alcoyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidones-2	Acides méthyl-5 alcoyl-4 pyrrolidone -2 carboxyliques-3	Méthyl-5 alcoyl-4 pyrrolidones-2
V'  Triméthyl-4, 4, 5 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 83 %	V''  Acide triméthyl-4, 4, 5 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 43 %	V_1  Triméthyl-4, 4, 5 pyrrolidone-2 Rdt = 72 %
X'  Méthyl-5 éthyl-4 carbéthoxy-3 pyrrolidone-2 (non isolée)	X''  Acide méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 24 %	X_1  Méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 69 %
Y'  Méthyl-5 propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (non isolée)	Y''  Acide méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 36 %	Y_1  Méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 63 %
Z'  Méthyl-5 isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 Rdt = 51 %	Z''  Acide méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 Rdt = 73 %	Z_1  Méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 65 %

Tableau IX

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

a) Hydrogénation des β-diesters γ-nitrés

On opère comme pour les monoesters γ-nitrés (voir chapitre précédent), mais la distillation finale est inutile car les alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2 cristallisent lorsqu'on élimine l'alcool éthylique qui a servi de milieu réactionnel.

Les alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2 sont des composés cristallisés, à point de fusion compris entre 50 et 100°. Elles sont solubles dans les solvants organiques, insolubles dans l'éther de pétrole, même à chaud, partiellement solubles dans l'eau chaude. On les recristallise dans le mélange benzène-éther de pétrole.

La méthyl-5 éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 et la méthyl-5 propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 n'ont pu être isolées. Par élimination de l'alcool, on obtient des huiles brunes qui ne cristallisent pas et se décomposent à la distillation. Cela est sans doute dû aux γ-nitrodiesters de départ eux-mêmes très impurs. Elles ont été saponifiées telles qu elles.

b) Saponification des alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2

Les alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2 sont dissoutes dans 20 à 50 ml d'alcool à 95° ; on ajoute alors rapidement une solution de potasse alcoolique préparée en dissolvant la quantité théorique de potasse en pastilles, plus 20 %, dans 30 ml environ d'alcool éthylique à 95 %. Le mélange réactionnel est alors agité à froid.

- le sel de potassium des acides alcoyl-4 pyrrolidone -2 carboxyliques-3précipite rapidement (cinq minutes à une demi-heure d'agitation).

- le sel de potassium des acides alcoyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxyliques-3 précipite seulement au bout de 15 heures pour la diéthyl-3, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, ou après chauffage à reflux d'une heure.

- le sel de potassium des acides méthyl-5 alcoyl-4 pyrrolidone-2 carboxyliques-3 cristallise spontanément par mélange des réactifs. La réaction est même parfois très exothermique et il faut prendre la précaution de refroidir rapidement le mélange réactionnel lorsque le sel précipite.

Le sel de potassium de ces acides est filtré sur buchner et essoré. Il forme de belles paillettes blanches brillantes, se décomposant sans fondre, vers 250-300° . Il est alors dissous dans le minimum d'eau et neutralisé avec de l'acide chlorhydrique à froid. L'acide correspondant cristallise soit spontanément, soit après un temps variable. Ces acides alcoylpyrrolidone -2 carboxyliques-3 forment des cristaux blancs fondant pour la plupart entre 150-170° et en se décomposant. On les recristallise dans l'eau chaude.

c) Décarboxylation des acides alcoylpyrrolidone -2 carboxyliques-3

Par chauffage au bain d'huile vers 160-180°, ces acides se décarboxylent rapidement (10 minutes de chauffage environ) ; seules, les trois pyrrolidones possédant un groupement isopropyle présentent un point de fusion suffisamment élevé pour cristalliser par refroidissement ; on les recristallise aisément dans le mélange benzène-éther de pétrole.

Les autres alcoylpyrrolidones-2 ont des points de fusion trop bas pour cristalliser à la température ordinaire, mais par distillation sous vide poussé, elles cristallisent alors, soit spontanément dans le réfrigérant, soit après les avoir laissées quelques heures à 0° ; leur point de fusion doit être pris rapidement, car elles sont très hygroscopiques et prennent un aspect huileux. Aussi la plupart d'entre-elles ont été analysées sous la forme de leur dérivé N-paranitrobenzoylé.

RESULTATS

a) Alcoylcarbethoxy-3 pyrrolidones-2

Ethyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (O'). $C_9H_{15}O_3N$

Réactifs - (Ethyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 : 40 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 10, 3 litres
Volume - absorbé : 9, 8 litres en 3 heures.

Rdt = 91 %

Fines aiguilles, F = 83° (eau), en accord avec KOELSCH et STRATTON (67).

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : C 58,36 H 8,16
Tr. 58,27 8,10.

Diméthyl-4, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (P'). $C_9H_{15}O_3N$

Réactifs - (Diméthyl-2_1, 2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 : 60 g
Catalyseur : 15 g
Volume d'hydrogène théorique : 15,5 litres
Volume - absorbé : 13,8 litres en 12 heures.

Rdt = 60 %

Fines aiguilles, F = 52° (benzène-éther de pétrole).

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : C 58,36 H 8,16
Tr. 58,56 8,14.

Propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (Q'). $C_{10}H_{17}O_3N$

Réactifs - (Propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 : 40 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 9,7 litres
Volume - absorbé : 9,5 litres en 4 heures.

Rdt = 86 %

Aiguilles, F = 76° (eau).

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : C 60,28 H 8,60 N 7,03
Tr. 60,48 8,80 6,94.

Isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (R'). $C_{10}H_{17}O_3N$

Réactifs - (Isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 : 40 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 9,7 litres
Volume - absorbé : 9,4 litres en 5 heures.

Rdt = 73 %.

Aiguilles, F = 112-113° (eau).

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : C 60,28 H 8,60 N 7,03.
Tr. 60,00 8,44 6,95.

Diéthyl-3, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (S'). $C_{11}H_{19}O_3N$

Réactifs- Ethyl-2 (éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1, 3 : 50 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 11,5 litres
Volume - absorbé : 9,6 litres en 11 heures

Rdt = 59 %.

Cristaux, F = 76° (benzène-éther de pétrole), en accord avec KOELSCH et STRATTON (67).

Propyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (T'). $C_{12}H_{21}O_3N$

Réactifs - Ethyl-2 (propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl-2 propanedioate d'éthyle-1,3 : 50 g
Catalyseur : 10 g
Volume d'hydrogène théorique : 11,0 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 10,3 litres en 5 heures.

Rdt = 56 %.

Poudre blanche, F = 49-50° (éther de pétrole).

Analyse : $C_{12}H_{21}O_3N$, Calc. % : N 6,16 ; Tr. 6,24.

Isopropyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (U'). $C_{12}H_{21}O_3N$

Réactifs - Ethyl-2 (isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl-2 propanedioate d'éthyle-1,3 : 50 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 11,0 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 10,6 litres en 10 heures.

Rdt = 35 %.

Poudre blanche, F = 59-60° (éther de pétrole).

Analyse : $C_{12}H_{21}O_3N$, Calc. % : N 6,16 ; Tr. 6,17.

Triméthyl-4,5,5 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (V'). $C_{10}H_{17}O_3N$.

Réactifs - (Diméthyl-2_1,2_1 nitro-2_2 propyl)-2 propanedioate d'éthyle : 25 g
Catalyseur : 5 g

Volume d'hydrogène théorique : 6,1 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 6,1 litres en 2 heures.

Rdt = 83 %.

Composé soluble dans tous les solvants organiques sauf dans l'éther de pétrole, F = 35° (sans purification).

Méthyl-5 éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (X'). $C_{10}H_{17}O_3N$

Réactifs - (Ethyl-2_1 nitro-2_2 propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 ≠ 80 g (il s'agit du produit brut, non distillé, obtenu dans la condensation du nitro-2 pentène-2 avec le malonate d'éthyle.

Catalyseur : 20 g

Volume d'hydrogène théorique maximum : 19,5 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 16,1 litres en 8 heures

Par élimination de l'alcool, on obtient une huile brune qui ne cristallise pas et se décompose à la distillation. Elle sera utilisée telle quelle. (voir X'').

Méthyl-5 propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (Y'). $C_{11}H_{19}O_3N$

Réactifs - (Propyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 ≠ 70 g environ de brut ; (même remarque que pour X').
Catalyseur : 15 g
Volume d'hydrogène théorique ≠ 17 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 14,8 litres en 12 h 30.

L'élimination de l'alcool donne une huile brune qui ne cristallise pas et se décompose à la distillation. Elle sera directement utilisée pour obtenir Y''.

Méthyl-5 isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 (Z'). $C_{11}H_{19}O_3N$

Réactifs - (Isopropyl-2$_1$ nitro-2$_2$ propyl)-2 propanedioate d'éthyle - 1,3 ≠ 80 g (produit brut)
Catalyseur : 12 g

Volume d'hydrogène théorique : 18,6 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 15,6 litres en 4 heures 30.

Après élimination de l'alcool, on obtient un produit cristallisé d'un poids de 30 g ; Rdt = 51 %.

Fines aiguilles, F = 89° (éther de pétrole).

Analyse : $C_{11}H_{19}O_3N$, Calc. % : N 6,57 ; Tr. 6,60.

b) Acides alcoylpyrrolidone-2 carboxyliques-3

Acide éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (O''). $C_7H_{11}O_3N$

A partir de 18 g d'éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 16 g de sel de potassium, puis par neutralisation 10 g d'acide carboxylique ; Rdt = 66 %.

Poudre cristalline, F = 73° (eau).

Analyse : $C_7H_{11}O_3N$, Calc. % : N 8,91 ; Tr. 8,50.

Acide diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (P''). $C_7H_{11}O_3N$

A partir de 26 g de diméthyl-4,4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 25,3 g de sel de potassium, puis par neutralisation 17 g d'acide ; Rdt = 77 %.

Poudre cristalline , F = 165° (eau) avec décomposition.

Analyse : $C_7H_{11}O_3N$, Calc. % : C 53,49 H 7,05
Tr. 53,22 7,02.

Acide propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (Q''). $C_8H_{13}O_3N$

A partir de 25 g de propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 25 g de sel de potassium, puis par neutralisation 16,5 g d'acide, Rdt =78%. Poudre cristalline, F = 91° (eau).

Analyse : $C_8H_{13}O_3N$, Calc. % : C 56,12 H 7,65
Tr. 56,10 7,72.

Acide isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (R''). $C_8H_{13}O_3N$.

A partir de 18 g d'isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 18 g de sel de potassium, puis par neutralisation 12 g d'acide; Rdt = 80 %.

Poudre cristalline, F = 163-165° (eau) avec décomposition.

Analyse : $C_8H_{13}O_3N$, Calc. % : C 56,12 H 7,65
Tr. 56,35 7,59.

Acide diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (S''). $C_9H_{15}O_3N$.

A partir de 13 g de diéthyl-3,4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient, par saponification 10 g de sel de potassium, puis par neutralisation 7,2 g d'acide ; Rdt = 65 %.

Poudre cristalline, F = 161° (eau) avec décomposition.

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : N 7,56 ; Tr. 7,58.

Acide propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique -3 (T''). $C_{10}H_{17}O_3N$.

A partir de 22 g de propyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 13 g de sel de potassium, puis par neutralisation 10 g d'acide ; Rdt = 52 %.

Paillettes, F = 156° (eau) avec décomposition.

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : C 60,28 ; H 8,60
Tr. 60,42 8,85.

Acide isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (U'') $C_{10}H_{17}O_3N$

A partir de 15 g d'isopropyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 9 g de sel de potassium, puis par neutralisation 7,8 g ; Rdt = 60 %.

Cristaux, F = 187-190° (eau) avec décomposition.

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : C 60,28 H 8,60
Tr. 60,38 8,65.

Acide triméthyl-4,4,5 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (V''). $C_8H_{13}O_3N$

A partir de 15 g de triméthyl-4,4,5 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 10 g de sel de potassium, puis par neutralisation 5,5 g d'acide ; Rdt = 43 %.

Poudre cristalline, F = 146-148° (eau).

Analyse : $C_8H_{13}O_3N$, Calc. % : N 8,18 ; Tr. 8,19.

Acide méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (X''). $C_8H_{13}O_3N$.

A partir de la méthyl-5 éthyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 impure (produit brut), on obtient par saponification 17,5 g de sel de potassium, puis par neutralisation 12,0 g d'acide ; Rdt = 24 % (par rapport à l'ester γ-nitré de départ).

Poudre cristalline, F = 143° (eau).

Analyse : $C_8H_{13}O_3N$, Calc. % : N 8,18 ; Tr. 8,07.

Acide méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (Y''). $C_9H_{15}O_3N$.

A partir de la méthyl-5 propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2 impure (produit brut), on obtient par saponification 30 g de sel de potassium, puis par neutralisation 18,5 g d'acide ; Rdt = 36 % (par rapport au diester γ-nitré de départ).

Poudre cristalline, F = 101° (eau).

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : N 7,56 ; Tr. 7,48.

Acide méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 (Z''). $C_9H_{15}O_3N$

A partir de 30 g de méthyl-5 isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2, on obtient par saponification 23 g de sel de potassium, puis par neutralisation 19 g d'acide ; Rdt = 73 %.

Cristaux, F = 174° (eau).

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : N 7,56 ; Tr. 7,46.

c) Alcoylpyrrolidones-2

Ethyl-4 pyrrolidone-2 (O_1). $C_6H_{11}ON$

Par décarboxylation de 12 g d'acide éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille à la distillation la fraction 110-112° sous 4 mm, cristallisant spontanément dans le réfrigérant ; Rdt = 83 %.

Solide très hygroscopique ; F = 42° ; Eb_4 = 110-112° ; en accord avec KOELSCH et STRATTON (67).

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Fines aiguilles blanches, aspect cotonneux, F = 94° (alcool absolu).

Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_2$, Calc. % : N 10,68 ; Tr. 10,62.

Diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 (P_1). $C_6H_{11}ON$

Après décarboxylation de 12,2 g d'acide diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille 10,5 g à la distillation ; Rdt = 86 %.

Solide très hygroscopique, d'aspect huileux, F = 50-52° ; Eb_4 = 103°. SIRCAR (59) donne F = 65°.

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Fines aiguilles blanches, F = 125° (alcool).

Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_2$, Calc. % : N 10,68 ; Tr. 10,65.

Propyl-4 pyrrolidone-2 (Q_1). $C_7H_{13}ON$

Après décarboxylation de 15 g d'acide propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on obtient 8 g à la distillation (Rdt : 72 %), cristallisant après un long repos à 0°.

Solide hygroscopique, F = 20-21° ; Eb_9 = 140° ; n_D^{25} = 1,470 ; d_4^{25} = 0,978 ; R.M. Calc. 35,74 ; Obs. 36,21.

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Aiguilles blanches, d'aspect cotonneux, F = 99° (alcool absolu).

Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_2$, Calc. % : N 10,14 ; Tr. 10,30.

Isopropyl-4 pyrrolidone-2 (R_1). $C_7H_{13}ON$

Après décarboxylation de 10 g d'acide isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, il cristallise par refroidissement 5,5 g de pyrrolidone ; Rdt = 74 %.

Cristaux, F = 97-98° (benzène-éther de pétrole).

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Cristaux, F = 148° (alcool absolu)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_2$, Calc. % : C 60,86 H 5,84
Tr. 60,75 5,80.

Diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 (S_1). $C_8H_{15}ON$

Après décarboxylation de 11 g d'acide diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille à la distillation 6,1 g ; Rdt : 73 %.

Ce liquide légèrement coloré, ne cristallise pas même après un long repos à 0°, alors que KOELSCH et STRATTON (67) indiquent un point de fusion de 16 à 18°.

Liquide, Eb_4 = 119-120° ; n_D^{25} = 1,470 ; d_4^{25} = 0,984 ; R.M. Calc. 40,15 ; Obs. 39,98.

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Poudre cristalline, grisâtre, F : 79° (alcool absolu).

Analyse : $C_{15}H_{18}O_4N_2$, Calc. % : N 9,65 ; Tr. 9,88.

Propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 (T_1). $C_9H_{17}ON$

Après décarboxylation de 9 g d'acide propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique-3, la distillation donne 5,5 g de produit ; Rdt = 79 %. Il cristallise après un long séjour à 0°.

Liquide incolore, F = 5-10° ; Eb_3 = 128-130° ; n_D^{25} = 1,4685 ; d_4^{25} = 0,962, R.M. Calc. 44,57 ; Obs. 44,83.

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Paillettes beiges, F = 63° (alcool absolu).

Analyse : $C_{16}H_{20}O_4N_2$, Calc. % : N 9,21 ; Tr. 9,53.

Isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 (U_1). $C_9H_{17}ON$

Après décarboxylation de 12 g d'acide isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carboxylique-3, la distillation donne 5,7 g de produit ; Rdt : 61 %.

Solide hygroscopique, soluble dans tous les solvants, même dans l'éther de pétrole, on le recristallise en le dissolvant dans le minimum d'éther de pétrole.

Cristaux, F : 67° (éther de pétrole) ; Eb_5 = 135° .

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Poudre cristalline beige, F = 68° (alcool absolu).

Analyse : $C_{16}H_{20}O_4N_2$, Calc. % : N 9,21 ; Tr. 9,27.

Triméthyl-4,4,5 pyrrolidone-2 (V_1). $C_7H_{13}ON$

Par décarboxylation de 3 g d'acide triméthyl-4,4,5 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille à la distillation 1,6 g de produit, cristallisant spontanément; Rdt = 72 %.

Paillettes blanches, très hygroscopiques, F = 48° ; Eb_5 = 119°.

Analyse : $C_7H_{13}ON$, Calc. % : N 11,01 ; Tr. 11,21.

Méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 (X_1) $C_7H_{13}ON$

Après décarboxylation de 7,8 g d'acide méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille à la distillation 4 g de produit cristallisant rapidement ; Rdt = 69 %.

Cristaux, F = 42° ; Eb_8 = 133°

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Fines aiguilles beiges, aspect cotonneux, F = 72°(alcool)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_2$, Calc. % : N 10,14 ; Tr. 10,28.

Méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 (Y_1) $C_8H_{15}ON$.

Après décarboxylation de 5 g d'acide méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, on recueille à la distillation 2,4 g de produit cristallisant à température ambiante ; Rdt = 63 %.

Cristaux, F = 35° ; Eb_8 = 138°.

Analyse : $C_8H_{15}ON$, Calc. % : N 9,92 ; Tr. 9,79.

Ce composé ne donne pas de dérivé cristalliséavec le chlorure de p-nitrobenzoyle.

Méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 (Z_1) $C_8H_{15}ON$.

Après décarboxylation de 10 g d'acide méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3, il cristallise par refroidissement 5 g de produit ; Rdt 65%.

Cristaux, F = 89-91° (éther de pétrole).

Analyse : $C_8H_{15}ON$, Calc. % : N 9,92 ; Tr. 9,98.

Dérivé N-p. nitrobenzoylé - Paillettes blanches, aspect cotonneux, F = 126° (alcool absolu).

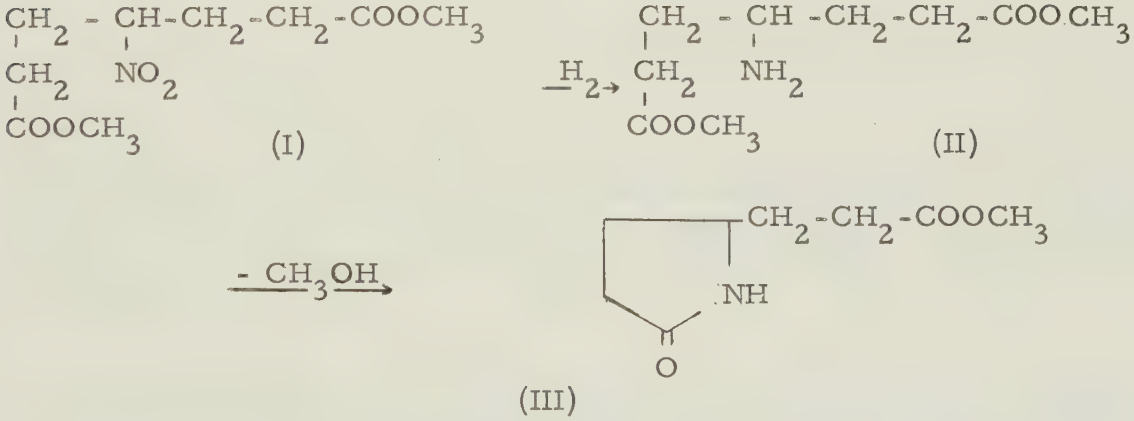
Analyse : $C_{15}H_{18}O_4N_2$, Calc. % : N 9,65 ; Tr. 9,67.

CHAPITRE III

HYDROGENATION CATALYTIQUE DES ESTERS γ-NITRES D'ω -DIACIDES.

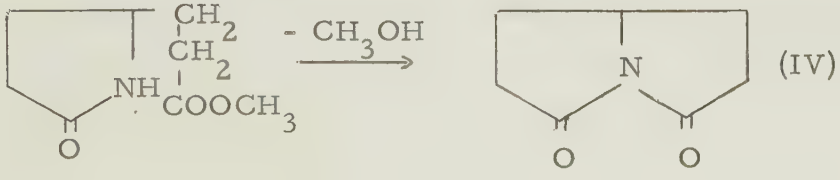
BIBLIOGRAPHIE.

La première réduction d'un ester γ-nitropimélique a été effectuée par LEONARD, HRUDA et LONG (5) qui hydrogénaient le γ-nitropimélate de méthyle, préparé suivant le mode opératoire de BRUSON, sur oxyde de platine à 25° et sous 2 à 3 atmosphères ; ils obtenaient par distillation le semilactame de l'amino-diester correspondant :



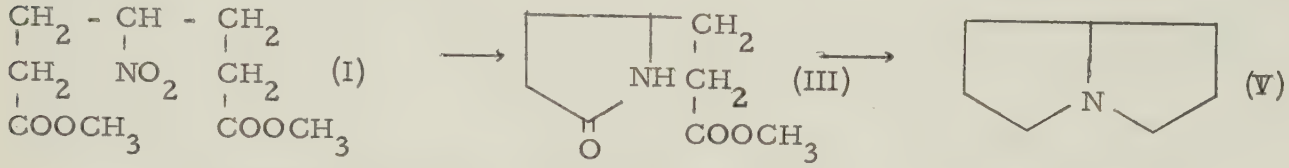
(I) (II) (III)

Le semilactame (III), traité ensuite à 250°, sous 300 atmosphères, d'H_2, sur chromite de cuivre, conduisait à un nouveau composé : le dilactame de l'acide γ-aminopimélique, résultant d'une réaction purement thermique et non d'une hydrogénation :

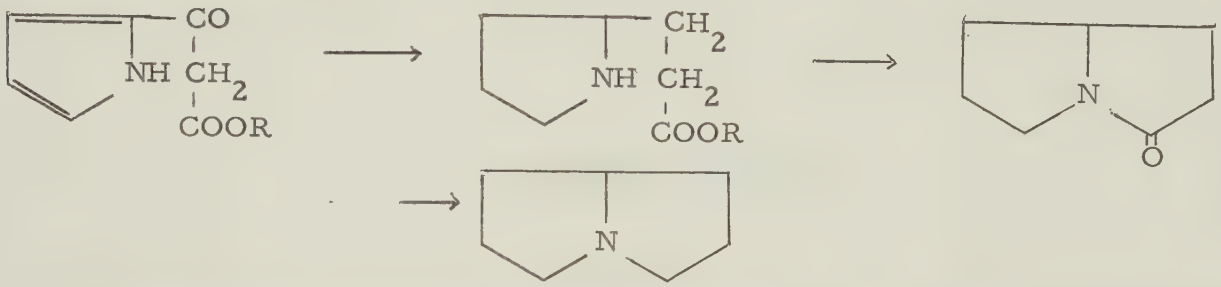


(IV)

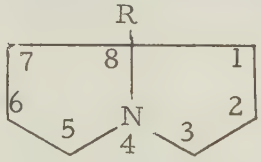
LEONARD, HRUDA et LONG, réalisent alors une réduction en deux temps : l'ester (I) est hydrogéné sur oxyde de platine à 25° sous 3 atmosphères ; après absorption théorique d'hydrogène, ils éliminent l'oxyde de platine, ajoutent du chromite de cuivre et traitent à 250° et sous 300 atmosphères d'hydrogène ; dans ces conditions, ils notent une nouvelle absorption d'hydrogène, et par distillation, ils obtiennent la pyrrolizidine (V):



Cette pyrrolizidine avait déjà été obtenue par GALINOWSKY (68) par les réactions suivantes :

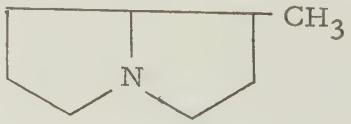


Dès lors, LEONARD et Coll. ne cherchant plus à isoler les lactames intermédiaires, préparent la méthyl-8 et l'éthyl-8 pyrrolizidine, par une réduction en deux temps .



Puis ils constatent que l'obtention des alcoylpyrrolizidines peut être effectuée par une réduction en un seul temps : hydrogénation directe sur chromite de cuivre de l'ester γ-nitropimélique. Ainsi LEONARD et BECK (12) préparent les propyl-8 et isopropyl-8 pyrrolizidines, LEONARD et FELLEY (14) la méthyl-1 pyrrolizidine, LEONARD et SHOEMAKER (13) diverses alcoyl-2, 6, 8 pyrrolizidines.

Les pyrrolizidines occupent une place importante dans la chimie des alcaloïdes, notamment la méthyl-1 pyrrolizidine. En effet, celle-ci a été obtenue sous une forme optiquement active appelée "héliotridane", comme produit de dégradation d'un grand nombre d'alcaloïdes trouvé dans le "senecio", l'"héliotropium" etc ... MENSHIKOV (69) montra le premier que l'héliotridane avait la structure :

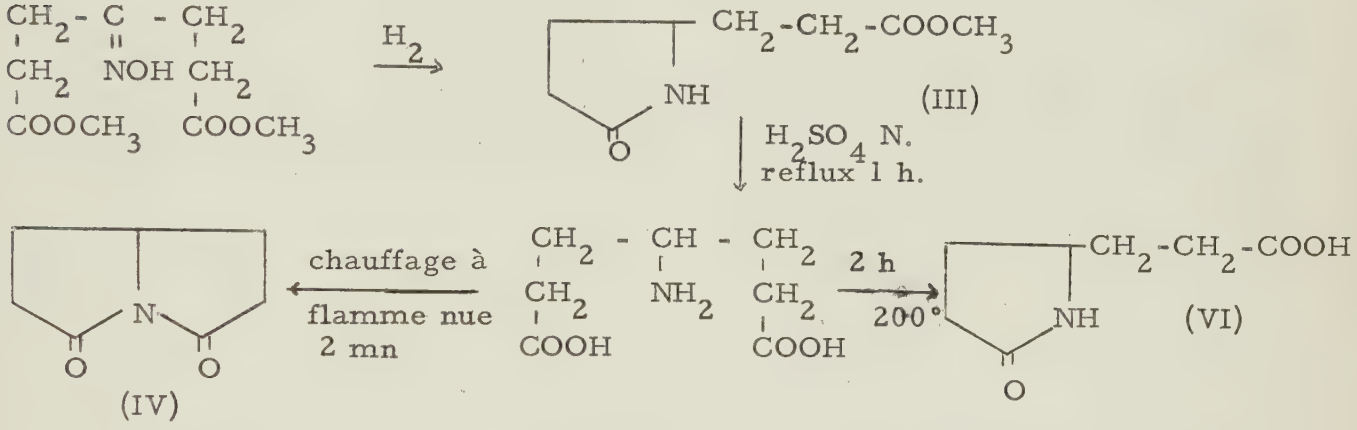


ADAM et ROGER (70) établirent ensuite cette structure sans équivoque.

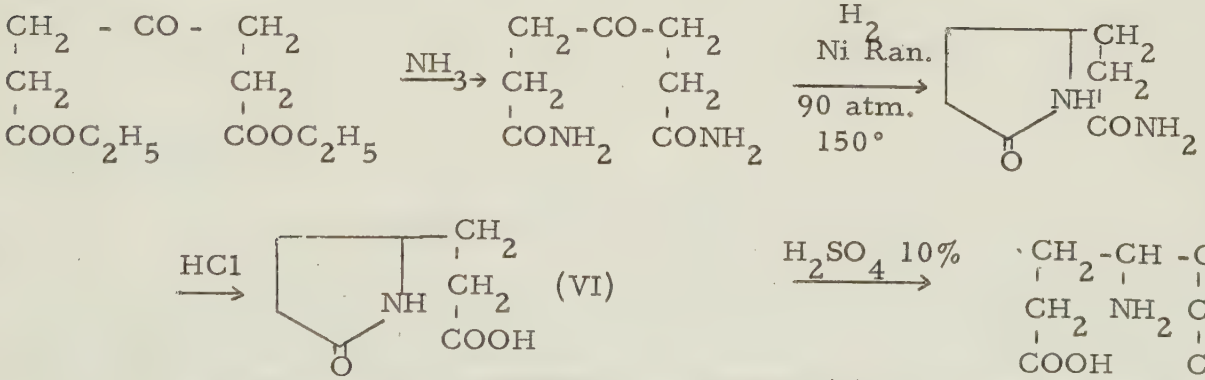
Quelques synthèses avaient été tentées avec des rendements très insuffisants. LEONARD et FELLEY obtinrent le dl héliotridane, par réduction du β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle, avec un rendement de 73 %.

On constate donc que seuls les monolactame et dilactame de l'acide γ-aminopimélique ont été isolés lors de la réduction des esters γ-nitropiméliques. Ces deux composés ont d'ailleurs fait l'objet de travaux récents :

La même année que LEONARD, HRUDA et LONG, en 1947, LUKES et SORM (71) obtiennent la (carbométhoxy-5$_2$ éthyl)-5 pyrrolidone-2 (III) en réduisant l'oxime du γ-cétopimélate de méthyle. De là, ils préparent l'acide γ-aminopimélique, la dicéto-3,5 pyrrolizidine (IV) et l'acide éthyl-5 pyrrolidone-2 carboxylique-5$_2$ (VI) suivant les réactions :



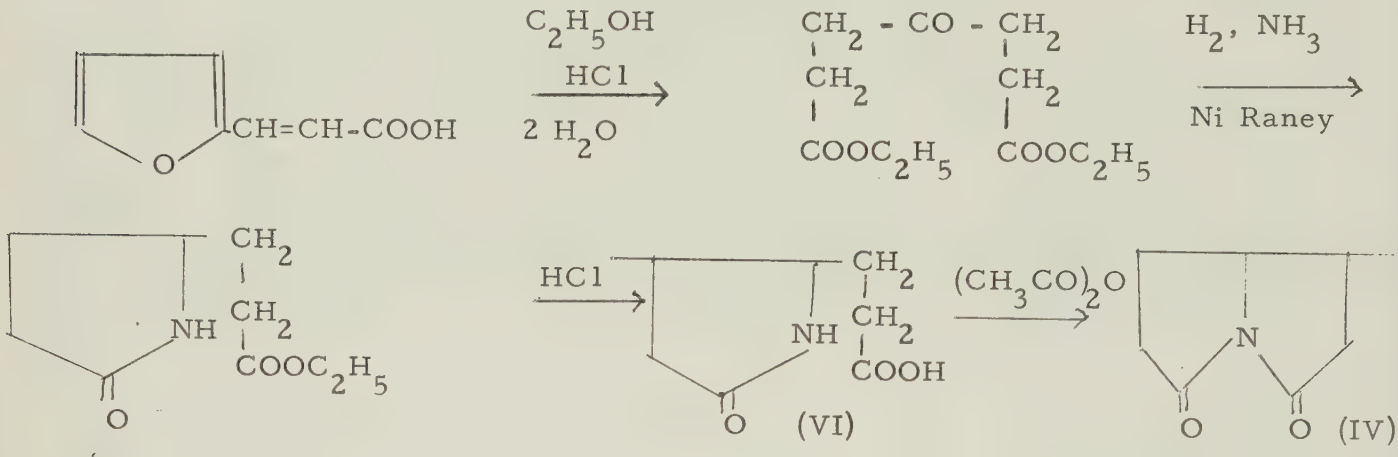
En 1953, un brevet italien de SCIPIONI (72) signale l'obtention de l'acide γ-aminopimélique à partir du γ-cétopimélate d'éthyle, suivant :



La même année, MICHEEL et ALBERS (3) préparent le semilactame (III) suivant la méthode de LEONARD, HRUDA et LONG. Par hydrolyse de (III) avec HCl, puis chauffage avec l'anhydride acétique, ils obtiennent le dilactame (IV). Cette dicétopyrrolizidine est réduite par AlH_4Li en pyrrolizidine (V).

Mais la dicétopyrrolizidine sert aussi de base à de nombreuses synthèses.

En 1955, MICHEEL et FLITSCH (73) obtiennent les mêmes mono- et dilactames à partir de l'acide β-furylacrylique :

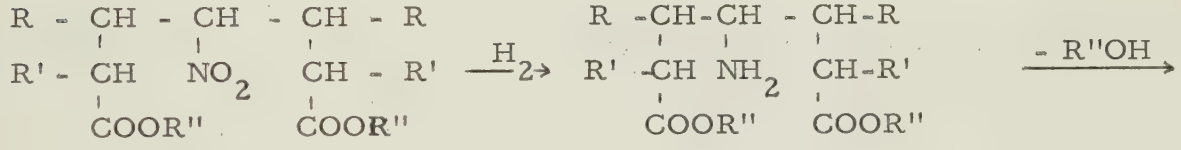


Enfin l'année suivante, les mêmes auteurs (74) préparent inversement l'acide éthyl-5 pyrrolidone-2 carboxylique-5 (VI) à partir de la dicétopyrrolizidine (IV), par hydrolyse alcaline et passage de la solution obtenue sur une résine échangeuse d'ions "Lewatit S 100".

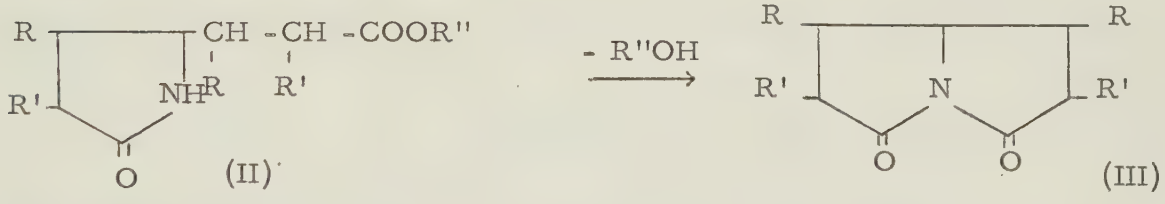
PARTIE THEORIQUE

L'étude bibliographique précédente montre que seuls ont été isolés les monolactame et dilactame correspondant à l'acide γ-aminopimélique. Il nous a paru intéressant de soumettre à l'hydrogénation catalytique sur nickel Raney dans les conditions normales de température et de pression, les différents esters γ-nitropiméliques préparés dans la première partie.

D'après ce que nous avons vu dans la réduction des γ-nitromonoesters et des γ-nitro β-diesters, le diester γ-aminopimélique (I) obtenu devrait se cycliser par élimination d'une molécule d'alcool, en un monolactame qui serait un ester du type (II). On pourrait éventuellement avoir une seconde élimination d'alcool et formation d'une dilactame, c'est à dire une dicéto-3,5 alcoyl-pyrrolizidine de formule générale (III) :



(I)



RESULTATS

Ils sont consignés dans les tableaux (X) et (XI) :

1° - Dans le cas des esters γ-nitropiméliques symétriques (γ-nitropimélate de méthyle, α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle), l'hydrogénation conduit à la formation simultanée de monolactames (II) et de dilactames (III), ces derniers en faible proportion.

2° - les trois autres esters qui sont des esters γ-nitropiméliques asymétriques (α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle, β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle, et α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle) donnent par hydrogénation uniquement des monolactames. Pour les deux derniers,

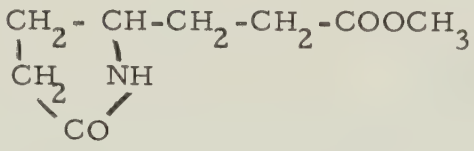
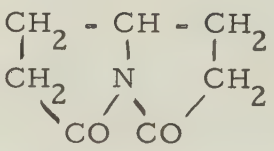
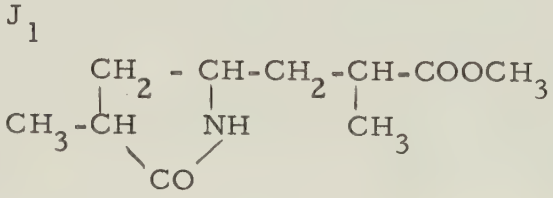
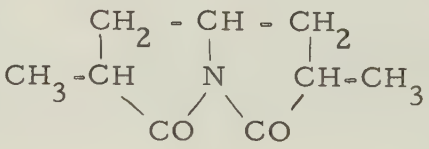
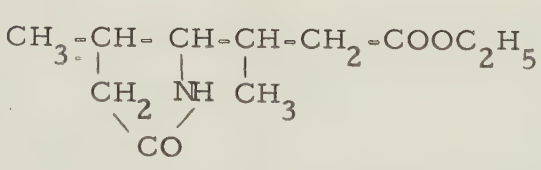
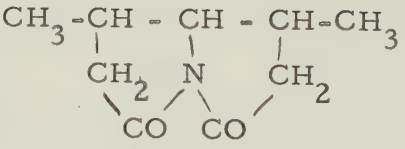
Ester γ-nitro-piméliques symétriques	Monolactames	Dilactames
γ-nitro-pimélate de méthyle (I)	I_1  (carbométhoxy-5_2 éthyl)-5 pyrrolidone-2 Rdt = 64 %	I'_1  dicéto-3,5 pyrrolizidine
αα'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle (J)	J_1  (carbométhoxy-5_2 propyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 74 %	J'_1  diméthyl-2,6 dicéto-3,5 pyrrolizidine.
ββ'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle (K)	K_1  (carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 méthyl-4 pyrrolidone-2 Rdt = 46 %	K'_1  diméthyl-1,7 dicéto-3,5 pyrrolizidine

Tableau X

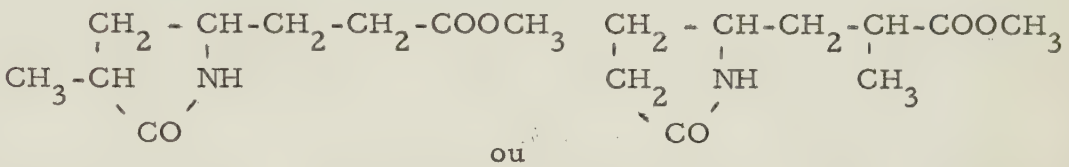
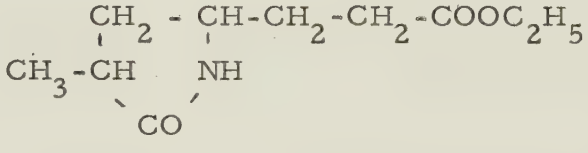
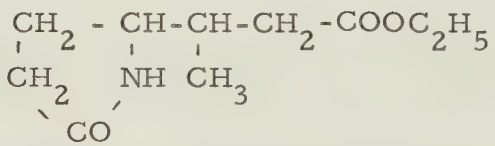
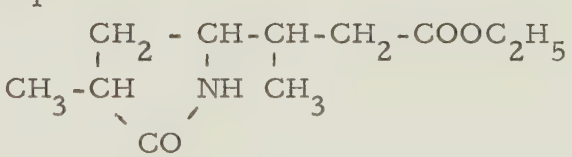
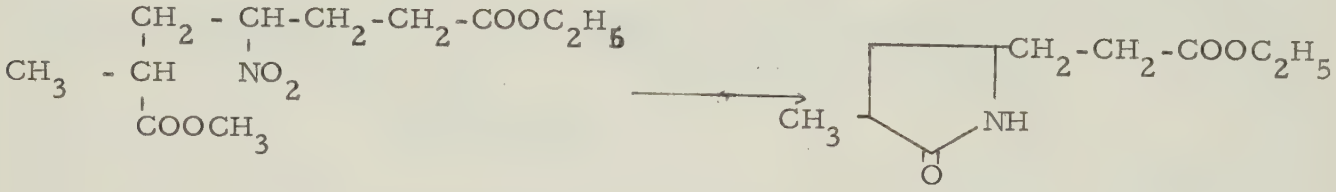
Ester γ-nitro-piméliques asymétriques	Monolactames
α-méthyl γ-nitropi-mélate de méthyle (L)	L_1  (carbométhoxy-5_2 éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 ou (carbométhoxy-5_2 propyl)-5 pyrrolidone-2 Rdt = 47 %
α-méthyl γ-nitropi-mélate de méthyle et d'éthyle	 (carbéthoxy-5_2 éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 46 %
β-méthyl γ-nitropi-mélate d'éthyle et de méthyle (M)	M_1  (carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 pyrrolidone-2 Rdt = 60 %
α,β'-diméthyl γ-nitro-pimélate de méthyle et d'éthyle (N)	N_1  (carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 Rdt = 49 %

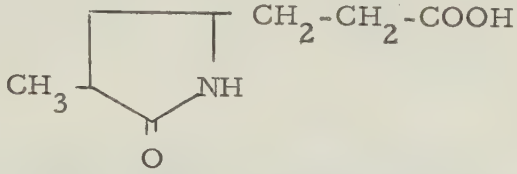
Tableau XI

l'analyse des produits obtenus a montré que la cyclisation se faisait dans le sens où l'élimination d'alcool était la plus facile ; c'est ainsi qu'il y a départ d'alcool méthylique et non d'alcool éthylique. Par contre, le premier étant un diester méthylique, il n'a pas été possible de savoir si le groupement méthyle était porté par le noyau pyrrolidonique ou par la chaine propionique.

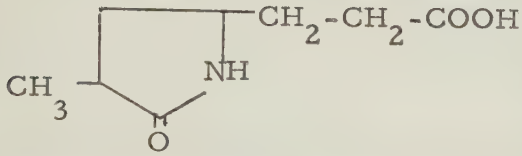
Nous avons alors préparé un ester mixte de méthyle et d'éthyle en condensant l'acrylate d'éthyle et le nitrométhane en γ-nitrobutyrate d'éthyle, puis en faisant agir sur ce dernier le méthacrylate de méthyle. L'hydrogénation de l'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle obtenu nous a donné le monolactame attendu, c'est à dire la (carbethoxy-5$_2$ éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 :



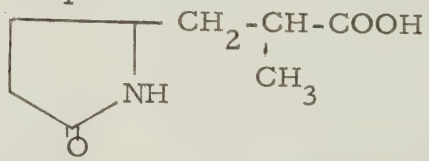
Nous pensions préparer l'acide correspondant :



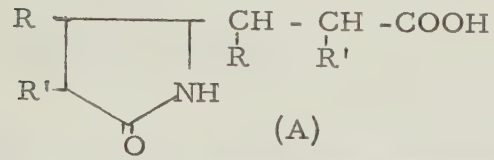
et le comparer à l'acide obtenu par saponification de (L_1) :



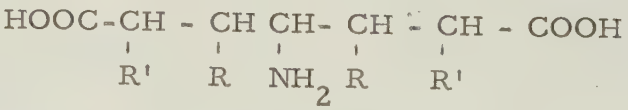
ou



malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler les différents monolactames (A), ni les γ-aminoacides correspondants (B) :



(A)



(B)

L'hydrolyse des monolactames (II) par H_2SO_4 N. selon LUCKES et SORM (71), ou par HCl selon MICHEEL et ALBERS (3) nous a toujours donné des produits résineux, non cristallisables, se décomposant à la distillation, au lieu des acides cristallisés attendus.

De même, nous n'avons pu transformer les monolactames (L_1) (M_1) (N_1) en dilactames correspondants.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

Il est identique à celui effectué dans les deux premiers chapitres. Les monolactames sont isolés par distillation sous pression réduite, se solidifiant lentement à température ordinaire. Ce sont des solides à bas point de fusion, généralement voisin de 60-70°. On les recristallise dans le mélange benzène-éther de pétrole (1/1). Ils sont peu hygroscopiques.

Les dilactames sont obtenus en fin de distillation et cristallisent spontanément dans le réfrigérant. Ce sont des solides à point de fusion élevé (160-170°), sauf la diméthyl-1,7 dicéto-3,5 pyrrolizidine. Ils sont recristallisables dans l'alcool absolu.

RESULTATS .

Réduction du γ-nitropimélate de méthyle

Réactifs - γ-nitropimélate de méthyle : 23,3 g (0,1 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 6,7 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 6,1 litres en 5 heures

La distillation sous 5mm donne trois fractions :

1° - 135 - 141° (palier à 137°) : 3 g (monolactame pur).
2° - 141 - 170° : 5 g (mélange des deux lactames).
3° - 170 - 175° (palier à 173°) : 3 g (dilactame pur), cristallisant dans le réfrigérant.

Rdt (calculé comme s'il s'était formé uniquement du monolactame) : 64%

(carbométhoxy-5$_2$ éthyl)-5 pyrrolidone-2 (I_1). $C_8H_{13}O_3N$

Aiguilles, F = 51° (méthanol), Eb_5 = 137° (fusion en accord avec la littérature (3,5,71), mais LEONARD (5) indique : $Eb_{0,5}$ = 150-160°.

Dicéto-3,5 pyrrolizidine (I'_1). $C_7H_9O_2N$

Aiguilles, F = 175° (alcool) ; Eb_5 = 173° , fusion en accord avec la littérature mais LEONARD indique $E_{0,5}$ = 192°.

Réduction de l'α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle

Réactifs - α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle : 26 g (0,1 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 6,7 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 6,6 litres en 1 h 30.

On recueille à la distillation sous 8 mm, trois fractions :

1° - 177 - 184° (palier à 180°) : 8,3 g, liquide visqueux incolore, cristallisant après quelques heures à 0° (monolactame pur),

2° - 185 - 198° : 5,5 g , cristallisant en partie dans le récepteur (mélange des deux lactames).

3° - 198- 200° : 1 g, cristallisant dans le réfrigérant (dilactame pur).

Rdt (calculé comme s'il ne se formait que le monolactame) : 74 %.

(Carbométhoxy-5$_2$ propyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 (J_1)
$C_{10}H_{17}O_3N$.

Solide très hygroscopique, non recristallisable, F = 34° ; Eb_8 = 180°.

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : N 7,03 ; Tr. 6,75.

Diméthyl-2,6 dicéto-3,5 pyrrolizidine (J'_1) $C_9H_{13}O_2N$.

Fines aiguilles , F = 103° (éther de pétrole - benzène 10/1) ; Eb_8 =198-199°.

Analyse : $C_9H_{13}O_2N$, Calc. % : N 8,38 ; Tr. 8,45.

Réduction du β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle

Réactifs - β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle : 25 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 5,8 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 5,7 litres en 5 heures.

Par distillation, on obtient une seule fraction à 192° sous 6 mm.

Cette fraction cristallise au repos, Rdt = 46 %. Le point de fusion de cette fraction n'est pas net, même après recristallisation dans l'éther de pétrole additionné de benzène. D'autre part, l'analyse donne un pourcentage d'azote de 7,03, intermédiaire entre le pourcentage d'azote du monolactame et celui du dilactame, ce qui laisse présumer un mélange des deux lactames.

Le produit est dissous dans 10 ml d'alcool absolu et laissé à -5° durant 48 heures, il cristallise de fines aiguilles blanches pesant 0,4 g et fondant à 174° ; l'analyse montre qu'il s'agit du dilactame.

La solution alcoolique est alors évaporée sous vide et le résidu recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole. On obtient ainsi le monolactame parfaitement pur, fondant à 66°.

(Carbéthoxy-5$_2$ méthyl-5$_1$ éthyl)-5 méthyl-4 pyrrolidone-2 (K_1). $C_{11}H_{19}O_3N$.

Aiguilles, F = 66° ; (benzène-éther de pétrole) ; Eb_6 = 192° .

Analyse : $C_{11}H_{19}O_3N$, Calc. % : N 6,57 ; Tr. 6,66.

Diméthyl-1,7 dicéto-3,5 pyrrolizidine (K'_1). $C_9H_{13}O_2N$

Aiguilles, F = 174-176° (alcool).

Analyse : $C_9H_{13}O_2N$, Calc. % : N 8,38 ; Tr. 8,37.

Réduction de l'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle

Réactifs - α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle : 32 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 8,7 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 8 litres en 5 heures.

On recueille à la distillation une fraction cristallisant à basse température ; Rdt = 47 %.

(Carbométhoxy-5$_2$ éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 ou
(Carbométhoxy-5$_2$ propyl)-5 pyrrolidone-2 (L_1) $C_9H_{15}O_3N$

Aiguilles hygroscopiques, F = 64-65° (benzène-éther de pétrole) ; Eb_7=187-189° .

Analyse : $C_9H_{15}O_3N$, Calc. % : N 7,56 ; Tr. 7,70 .

Réduction de l'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle

a) Condensation nitrométhane-acrylate d'éthyle

A partir d'une mole d'acrylate en présence de "Triton B", on obtient comme pour la condensation nitrométhane-acrylate de méthyle, les deux γ-nitroesters :

γ-nitrobutyrate d'éthyle $C_6H_{11}O_4N$

Liquide, $Eb_{12} = 123°$; $n_D^{25} = 1,437$; $d_4^{25} = 1,134$; R.M. Calc. 37,17, Obs. 37,20; Rdt : 32 %. Constantes en accord avec la littérature (2).

γ-nitropimélate d'éthyle $C_{11}H_{19}O_6N$

Liquide ; $Eb_7 = 180\text{-}183°$; $n_D^{25} = 1,441$; $d_4^{25} = 1,124$; R.M. Calc. 61,91 ; Obs. 61,30. Rdt = 50 %. Composé cité, mais non décrit par BRUSON (2).

b) Condensation γ-nitrobutyrate d'éthyle-méthacrylate de méthyle.

A partir de 0,2 mole de chaque réactif, en présence de 5 g de "Triton B", on obtient à la distillation 20 g d'ester ; Rdt = 39 %.

α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle $C_{11}H_{19}O_6N$

Liquide, $Eb_6 = 167°$; $n_D^{25} = 1,446$; $d_4^{25} = 1,121$; R.M. Calc. 61,91; Tr. 62,12.

c) Hydrogénation de l'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle

Réactifs - α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle : 20 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 5,1 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 4,8 litres en 2 heures.

On recueille à la distillation une fraction pesant 8 g et qui cristallise après un court repos à 0° ; Rdt = 46 %.

(Carbéthoxy-5$_2$ éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 $C_{10}H_{17}O_3N$

Solide, F = 65° (benzène-éther de pétrole) ; $Eb_6 = 185\text{-}187°$.

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : N 7,03 ; Tr. 6,98.

Réduction du β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle

Réactifs - β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle : 26,1 g (0,1 mole)
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 6,7 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 6,4 litres en 3 heures.

On recueille à la distillation une fraction pesant 12 g ; Rdt = 60 %.

(Carbéthoxy-5$_2$ méthyl-5$_1$ éthyl)-5 pyrrolidone-2 (M_1). $C_{10}H_{17}O_3N$

Fines aiguilles, F = 70° (benzène-éther de pétrole) ; Eb_6 = 193°.

Analyse : $C_{10}H_{17}O_3N$, Calc. % : N 7,03 ; Tr. 7,21.

Réduction de l'α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle

Réactifs - α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle : 29 g
Catalyseur : 10 g

Volume d'hydrogène théorique : 7,0 litres
Volume d'hydrogène absorbé : 6,9 litres en 5 heures.

Par distillation, on obtient une fraction pesant 11 g ; Rdt = 49 %.

Liquide visqueux jaune qui cristallise après plusieurs jours ; la recristallisation est très délicate car le produit reprécipite dans le mélange benzène-éther de pétrole, sous forme d'huile qui cristallise à la longue.

(Carbéthoxy-5$_2$ méthyl-5$_1$ éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2 (N_1). $C_{11}H_{19}O_3N$

Cristaux, F = 68-69° (benzène-éther de pétrole) ; Eb_6 = 182-183°.

Analyse : $C_{11}H_{19}O_3N$, Calc. % : N 6,57 ; Tr. 6,50.

CHAPITRE IV

OBTENTION DE γ-AMINOACIDES.

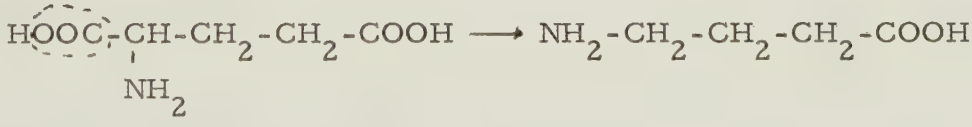
BIBLIOGRAPHIE

Alors que les α-aminoacides et les β-aminoacides occupent une place de choix, tant par leur nombre que par leur intérêt, en chimie organique et surtout en Chimie biolo gique, on connaît fort peu d'acides γ-aminés.

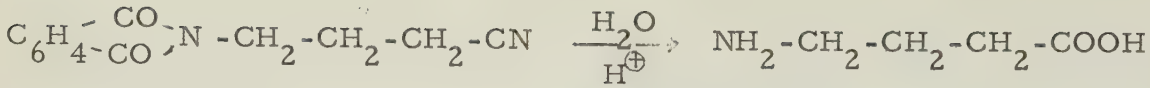
Si l'on excepte les nombreux travaux concernant les deux γ-amino-acides les plus simples : l'acide γ-aminobutyrique et l'acide γ-aminovalérique, nous constatons la rareté de ceux mentionnant d'autres γ-aminoacides à fonction simple.

Nous ne citerons pas tous les modes d'obtention des deux premiers γ-aminoacides et nous nous bornerons à rappeler quelques résultats :

l'acide γ-aminobutyrique, ou amino-4 butanoïque, se trouve à l'état naturel. Il s'obtient entre autre par décarboxylation enzymique partielle de l'acide glutamique :



Mais il a été synthétisé par GABRIEL (51) à partir du dibromo-1,3 propane :



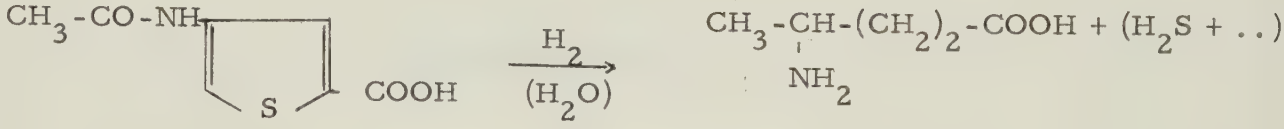
procédé qui a été récemment amélioré par de WITT (77).

Nous avons vu que TAFEL et STERN (58) réduisaient électrolytiquement la succinimide en pyrrolidone. Ils hydrolysent ensuite ce γ-butyrolactame en acide γ-aminobutyrique au moyen de la baryte.

L'acide γ-aminovalérique ou amino-4 pentanoïque est obtenu également par hydrolyse alcaline de la méthyl-5 pyrrolidone-2 (51).

KNOOP et OESTERLIN (78) réduisent également l'acide lévulique en présence d'ammoniaque, et ANZIEGEN et GULEWITSCH (79) le préparent par réduction électrolytique du γ-oximinovalérate d'éthyle.

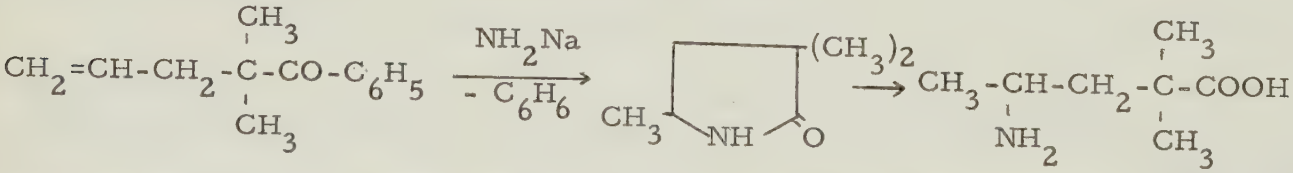
Citons parmi les préparations récentes, la réduction désulfurante sur Ni Raney de composés thiophéniques (80) :



A notre connaissance, la littérature ne mentionne que trois autres γ-aminoacides aliphatiques :

L'acide β-méthyl γ-aminobutyrique préparé par CLORKE (81) à partir du β-méthyl γ-chlorobutyronitrile par le procédé au phtalimide de Gabriel, déjà cité pour l'acide γ-aminobutyrique.

L'acide α-diméthyl γ-aminovalérique obtenu par HALLER et BAUER (76) par scission de l'allyldiméthylacétophénone, par l'amidure de sodium et hydrolyse de la triméthyl-3, 3, 5 pyrrolidone-2 obtenue :



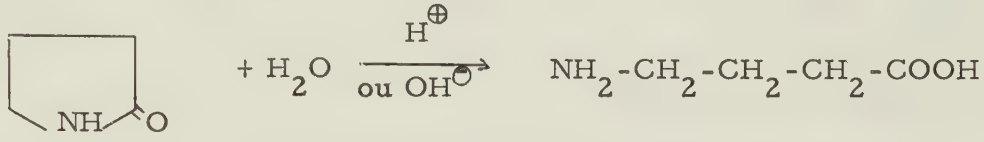
travaux repris par BROWN et Van GULICK (11) avec l'éthoxy-5 diméthyl-2, 2 valérophénone.

Enfin, l'acide γ-aminooenanthoïque synthétisé depuis longtemps par SCHOTTEN (82) qui traitait l'acide γ-carbéthoxyaminooenanthoïque par HCl concentré.

D'autre part, rappelons que l'acide β-phényl γ-aminobutyrique a été obtenu par PEREKALIN et SOPOVA (27) par hydrolyse acide de la phényl-4 carbéthoxy-3 pyrrolidone-2.

PARTIE THEORIQUE.

L'hydrolyse des γ-lactames en milieu acide ou alcalin, conduit, par ouverture du cycle, à des acides γ-aminés suivant la réaction :

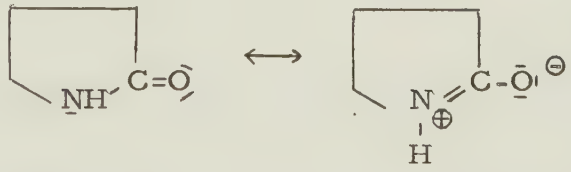


Nous nous sommes proposés d'hydrolyser par l'acide chlorhydrique les diverses alcoylpyrrolidones-2 obtenues.

MECANISME

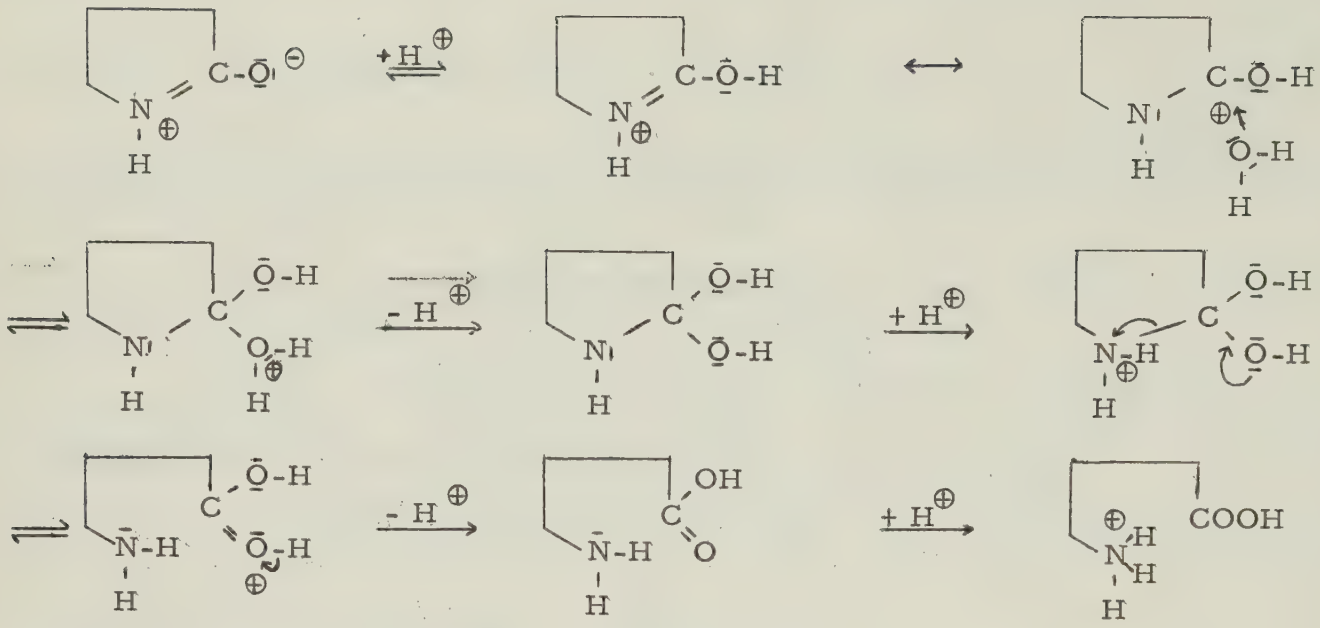
Les alcoylpyrrolidones n'étant autres que des amides cycliques, le mécanisme sera celui de l'hydrolyse classique des amides.

La structure de résonance des γ-lactames peut être représentée comme suit :



(A) (B)

En choisissant la forme B, nous aurons addition du proton et attaque nucléophile de l'eau suivant les réactions :



Rôle de l'Amberlite IR-45 (OH).

Nous voyons que l'hydrolyse d'une alcoylpyrrolidone par l'acide chlorhydrique donne en réalité le chlorhydrate de l'aminoacide. La libération de l'aminoacide de son chlorhydrate, comme la neutralisation de l'acide chlorhydrique en excès, posent certains problèmes.

En effet, les γ-aminoacides sont des composés cristallisés, très solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants organiques. La neutralisation par la soude ou la potasse donne du chlorure de sodium ou de potassium, également soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques. D'où la difficulté d'isoler l'aminoacide à l'état pur.

Dans la plupart des cas, la neutralisation de l'acide chlorhydrique (ou sulfurique) réactionnel se fait au moyen d'hydroxydes formant des sels insolubles dans l'eau ($BaSO_4$, AgCl) que l'on peut alors éliminer de la solution aqueuse de l'aminoacide. Mais les manipulations sont généralement longues et délicates (nécessité de neutralisation parfaite et élimination rigoureusement totale des ions $Ba^{\oplus\oplus}$ ou $Ag^{\oplus}$ introduits)

Or, l'emploi des résines organiques échangeuses d'ions, s'est généralisé, ces dernières années dans le domaine de la chimie organique. C'est ainsi qu'ARNOLD et HASEK (83), hydrolysant le caprolactame en acide ε -aminocaproïque, en milieu chlorhydrique, utilisent l'Amberlite IR-4B, résine basique qui retient l'acide chlorhydrique, lors du passage de la solution aqueuse du chlorhydrate de l'acide ε -aminocaproïque. On obtient ainsi une solution aqueuse contenant uniquement l'acide ε -aminocaproïque à l'exclusion de tout ion minéral :

$$(CH_2)_5\begin{cases}NH\\CO\end{cases} \xrightarrow[HCl]{H_2O} Cl^{\ominus}NH_3^{\oplus}\text{-}(CH_2)_5\text{-}COOH \xrightarrow{Rés.}$$

$$Rés.H^{\oplus}Cl^{\ominus} + NH_2\text{-}(CH_2)_5\text{-}COOH$$

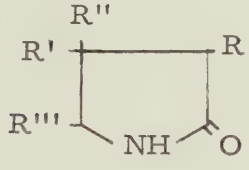
Les analyses défectueuses obtenues lorsque nous neutralisions le chlorhydrate des divers aminoacides obtenus, par une base, nous ont conduits à recourir à la méthode plus élégante des résines échangeuses d'ions.

C'est ainsi que nous avons utilisé : l'"Amberlite IR-45 (OH) Analytical grade" (Rohm and Hass Company, Washington Square, Philadelphie). C'est une résine échangeuse d'anions faiblement basique qui tire son activité d'un mélange d'amines primaires, secondaires et tertiaires. Dans la plupart des réactions, cette résine doit se comporter comme la di-N-propylamine, avec cette différence bien entendu qu'elle est insoluble dans l'eau et les solvants organiques.

Les acides sont retenus quantitativement par la résine, tandis que les constituants non acides du mélange réactionnel passent dans la colonne. Les aminoacides libérés de leur chlorhydrate, ne sont bien-entendu, pas retenus dans la colonne du fait de leur caractère amphotère.

Enfin, la résine peut être facilement régénérée par passage dans la colonne d'une solution de soude à 4 %.

En résumé, nous avons hydrolysé les alcoyl- et arylbutyrolactames préparés dans les deux premiers chapitres en acides γ-aminés :



$$\xrightarrow[+\ H_2O]{HCl} + R'''\text{-}\underset{\displaystyle NH_3^{\oplus}\ Cl^{\ominus}}{\underset{|}{CH}}\text{-}C(R', R'')\text{-}CH(R)\text{-}COOH$$

$$\xrightarrow{Rés.} Rés.\ H^{\oplus}Cl^{\ominus} + R'''\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}C(R', R'')\text{-}CH(R)\text{-}COOH$$

la résine étant régénérée à chaque opération suivant la réaction :

$$Rés.H^{\oplus}Cl^{\ominus} + Na^{\oplus}OH^{\ominus} \longrightarrow Rés. + NaCl + H_2O$$

Nous avons ainsi obtenu des acides γ-aminobutyriques substitués (R''' = H) et des acides γ-aminovalériques substitués (R''' = CH_3). Les tableaux (XII) et (XIII) consignent nos résultats.

Les rendements sont en général sensiblement identiques et voisins de 60 à 70 %, exception faite pour les composés S_2, T_2, U_2. En effet, les pyrrolidones correspondantes sont plus difficilement hydrolysables. Ainsi l'acide chlorhydrique 10 % utilisé pour les corps allant de A_2 à D_2, laissait les pyrrolidones

Acides γ-aminobutyriques substitués		Rdt %
A_2 $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$	Acide γ-aminobutyrique	68
B_2 $NH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-COOH$	Acide α-méthyl γ-aminobutyrique	60
C_2 $NH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-COOH$	Acide β-méthyl γ-aminobutyrique	63
D_2 $NH_2-CH_2-CH(C_6H_5)-CH_2-COOH$	Acide β-phényl γ-aminobutyrique	60
O_2 $NH_2-CH_2-CH(C_2H_5)-CH_2-COOH$	Acide β-éthyl γ-aminobutyrique	74
P_2 $NH_2-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-COOH$	Acide β-diméthyl γ-aminobutyrique	68
Q_2 $NH_2-CH_2-CH(C_3H_7)-CH_2-COOH$	Acide β-propyl γ-aminobutyrique	48
R_2 $NH_2-CH_2-CH(C_3H_{7\,iso})-CH_2-COOH$	Acide β-isopropyl γ-aminobutyrique	70
S_2 $NH_2-CH_2-CH(C_2H_5)-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α,β-diéthyl γ-aminobutyrique.	42
T_2 $NH_2-CH_2-CH(C_3H_7)-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α-éthyl β-propyl γ-aminobutyrique	40
U_2 $NH_2-CH_2-CH(C_3H_7\,iso)-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α-éthyl β-isopropyl γ-aminobutyrique.	24

Tableau XII

Acides γ-aminovalériques substitués		Rdt %
E_2 CH_3-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-COOH	Acide γ-aminovalérique	69
F_2 CH_3-CH(NH_2)-CH_2-CH(CH_3)-COOH	Acide α-méthyl γ-aminovalérique	62
G_2 CH_3-CH(NH_2)-CH(CH_3)-CH_2-COOH	Acide β-méthyl γ-aminovalérique	67
H_2 CH_3-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-CH_2-COOH	Acide β-phényl γ-aminovalérique	48
V_2 CH_3-CH(NH_2)-C(CH_3)$_2$-CH_2-COOH	Acide β-diméthyl γ-amino-valérique.	54
X_2 CH_3-CH(NH_2)-CH(C_2H_5)-CH_2-COOH	Acide β-éthyl γ-aminovalérique	73
Y_2 CH_3-CH(NH_2)-CH(C_3H_7)-CH_2-COOH	Acide β-propyl γ-aminovalérique	51
Z_2 CH_3-CH(NH_2)-CH($C_3H_{7\ iso}$)-CH_2-COOH	Acide β-isopropyl γ-amino-valérique.	62

Tableau XIII

S_1, T_1, U_1 inchangées. Les faibles quantités de pyrrolidones dont nous disposions, ne nous ont pas permis de faire des études de variation de rendement en fonction de la concentration en acide chlorhydrique de la solution.

Les pyrrolidones S_1, T_1, U_1 ont été hydrolysées avec de l'acide chlorhydrique à 20 %.

L'emploi d'acide chlorhydrique à 20 % pour V_2, X_2, Y_2, Z_2 donne des rendements sensiblement voisins de ceux de E_2, F_2, G_2, obtenus avec de l'acide chlorhydrique à 10 %.

Le rendement plus faible en acide β-phényl γ-aminovalérique peut s'expliquer par le fait que la pyrrolidone de départ n'était pas pure et était obtenue en trop faible quantité pour être recristallisée.

Les aminoacides obtenus sont des composés cristallisés, blancs, à point de fusion élevé (ils se décomposent en fondant pour donner le lactame correspondant). Ils sont très solubles dans l'eau : leur solution aqueuse a un pH voisin de 6.

Ils sont insolubles dans les solvants organiques.

Nous n'avons pas cherché à faire les dérivés cristallisés classiques de ces acides.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

La pyrrolidone (environ 0,05 mole) est hydrolysée par un long chauffage à reflux (15 à 20 heures) avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Toutefois, dans certains cas (S_1 à Z_1), la concentration d'acide est trop faible pour ouvrir le cycle pyrrolidinique ; l'acide chlorhydrique 20 % nous a alors donné de meilleurs résultats.

Durant la dernière heure de chauffage, la solution est purifiée par addition de noir végétal. Après filtration chaude, on distille sous pression de 40 mm, au bain-marie bouillant, pour éliminer l'eau et l'acide chlorhydrique en excès. Le chlorhydrate se présente alors sous l'aspect d'une masse visqueuse, jaunâtre, non recristallisable. Toutefois, dans certains cas particuliers (A_2, D_2, E_2, H_2, P_2, R_2, V_2), le chlorhydrate cristallise lors de la concentration, sous forme de cristaux blancs, assez hygroscopiques ; il est recristallisable dans un grand excès d'alcool absolu à chaud, additionné, après refroidissement, d'un peu d'éther.

Le chlorhydrate est alors dissous dans 100 à 150 ml d'eau distillée, de façon à avoir des concentrations de 0,5 mole environ de chlorhydrate par litre. La solution obtenue présente un pH de 1,5 à 2.

La résine préalablement lavée à l'eau distillée est versée dans une burette possédant un fond en verre fritté (voir figure). Le volume de résine mouillée utilisée est de 75 ml ce qui correspond à une capacité d'échange totale de 0,15 mole, nettement supérieure à la quantité de pyrrolidone hydrolysée.

La résine doit être homogénéisée avant l'opération, c'est à dire, qu'il faut classifier le lit de la résine par particules croissantes, du sommet jusqu'au bas de la couche utilisée. D'autre part, on doit éliminer toutes les bulles d'air incluses entre les granules de la résine et qui diminueraient la facilité et le pouvoir d'échange. Pour cela, la résine est lavée à contre-courant, c'est à dire de bas en haut, au moyen d'eau distillée, de telle sorte que le sommet du lit, primitivement au niveau A, atteigne le niveau B, pour que le volume soit environ 150 % du volume initial. Le lavage est alors interrompu et le niveau de la couche supérieure revient en A. La résine est alors parfaitement homogène.

La solution de chlorhydrate est alors "échangée" ; le débit est d'environ 5 ml par minute. On fait suivre cette solution de 200 ml d'eau distillée. Les 300 à 400 ml (pH = 6) obtenus après passage sur la résine sont distillés sous pression de 40 mm, au bain-marie bouillant ; lorsque le volume est réduit à 10-15 ml, on précipite l'aminoacide par addition d'un mélange de 100 ml d'éther et de 200 ml d'alcool absolu. L'aminoacide obtenu est suffisamment pour ne pas être recristallisé. On peut toutefois le faire en dissolvant quelques grammes dans le minimum d'eau et on le reprécipite en ajoutant un excès d'alcool absolu.

La résine est régénérée après chaque opération par une solution de soude à 4 %. Elle est homogénéisée avant chaque nouvelle opération. On ne doit jamais laisser la résine à sec. En cours de fonctionnement, comme à l'arrêt, le niveau de l'eau doit atteindre le point C, situé quelques millimètres au-dessus de A.

RESULTATS

Acide γ-aminobutyrique $C_4H_9O_2N$ (A_2)

5,2 g de pyrrolidone-2, chauffés 12 h à reflux dans 40 ml d'HCl 10%, donnent 4,3 g d'aminoacide . Rdt = 68 %

Poudre blanche, F = 200-202° (avec décomposition), en accord avec la littérature.

Chlorhydrate intermédiaire isolé : $C_4H_{10}O_2NCl$

Cristaux blancs, F = 135° (en accord avec la littérature).

Acide α-méthyl γ-aminobutyrique (B_2). $C_5H_{11}O_2N$

3,4 g de méthyl-3 pyrrolidone-2, chauffés 23 heures à reflux dans 40 ml d'HCl 10 %, donnent 2,4 g d'aminoacide ; Rdt = 60 %.

Poudre blanche, F = 210-215° (avec décomposition).

Analyse : $C_5H_{11}O_2N$, Calc. % : N 11,96 ; Tr. 11,92.

Acide β-méthyl γ-aminobutyrique (C_2). $C_5H_{11}O_2N$

6 g de méthyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 20 h à reflux dans 30 ml d'HCl 10 %, donnent 4,5 g d'aminoacide ; Rdt = 63 %.

Poudre blanche, F = 210° (avec décomposition). CLORKE (81) donne F = 174°(?).

Analyse : $C_5H_{11}O_2N$, Calc. % : N 11,96 ; Tr. 11,87.

Acide β-phényl γ-aminobutyrique (D_2). $C_{10}H_{13}O_2N$

3 g de phényl-4 pyrrolidone-2 chauffés 20 h à reflux dans 30 ml d'HCl 15 %, donnent 2 g d'aminoacide ; Rdt = 60 %.

Poudre blanche, F = 250°-255° (avec décomposition). PEREKALIN et SOPOVA (27) donnent F = 209° (?).

Analyse : $C_{10}H_{13}O_2N$, Calc. % : N 7,82 ; Tr. 7,97.

Chlorhydrate intermédiaire isolé : $C_{10}H_{14}O_2NCl$., F = 196-197° (alcool-éther).

Acide γ-aminovalérique (E_2). $C_5H_{11}O_2N$

4,2 g de méthyl-5 pyrrolidone-2, chauffés 25 h à reflux dans 30 ml d'HCl 10 %, donnent 3,5 g d'aminoacide ; Rdt = 69 %.

Poudre blanche, F = 220-222° (avec décomposition). La littérature donne des points de fusion variables allant de 199° à 220°.

Chlorhydrate intermédiaire isolé : $C_5H_{12}O_2NCl$, F = 135° (alcool-éther) en accord avec la littérature.

Acide α-méthyl γ-aminovalérique (F_2). $C_6H_{13}O_2N$

3,2 g de diméthyl-3,5 pyrrolidone-2, chauffés 20 h à reflux dans 30 ml d'HCl 10 %, donnent 2,3 g d'aminoacide ; Rdt = 62 %.

Poudre blanche, F = 220-223° (avec décomposition).

Analyse : $C_6H_{13}O_2N$, Calc. % : N 10,68 ; Tr. 10,84.

Acide β-méthyl γ-aminovalérique (G_2). $C_6H_{13}O_2N$

3,5 g de diméthyl-4,5 pyrrolidone-2, chauffés 14 h à reflux dans 40 ml d'HCl 10 %, donnent 2,7 g d'aminoacide ; Rdt = 67 %.

Poudre blanche, F = 180-183° (avec décomposition).

Analyse : $C_6H_{13}O_2N$, Calc. % : N 10,68 ; Tr. 10,63.

Acide β-phényl γ-aminovalérique (H_2). $C_{11}H_{15}O_2N$

1,5 g de méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2 (produit brut), chauffés 21 h à reflux, dans 20 ml d'HCl 15 %, donnent 0,8 g d'aminoacide ; Rdt = 48 %.

Poudre blanche, F = 210° (avec décomposition).

Analyse : $C_{11}H_{15}O_2N$, Calc. % : N 7,25 ; Tr. 7,22.

Chlorhydrate intermédiaire isolé - $C_{11}H_{16}O_2NCl$, F = 235-245° (avec décomposition) (alcool-éther).

Acide β-éthyl γ-aminobutyrique (O_2). $C_6H_{13}O_2N$

7 g d'éthyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 12 h à reflux, dans 30 ml d'HCl 10 %, donnent 6 g d'aminoacide, Rdt = 74 %.

Poudre blanche, F = 178-180° (avec décomposition).

Analyse : $C_6H_{13}O_2N$, Calc. % C 54,94 H 9,99 N 10,68
Tr. 55,24 10,17 10,87.

Acide β-diméthyl γ-aminobutyrique (P_2). $C_6H_{13}O_2N$

11,3 g de diméthyl-4,4 pyrrolidone-2, chauffés 15 h à reflux dans 40 ml d'HCl 10 %, donnent 8,9 g d'aminoacide ; Rdt = 68 %.

Poudre blanche, F = 218-220° (avec décomposition).

Analyse : $C_6H_{13}O_2N$, Calc. % : N 10,68 ; Tr. 10,78.

Chlorhydrate intermédiaire isolé - $C_6H_{14}O_2NCl$, F = 145° (alcool-éther).

Analyse : Calc. % : N 8,37 ; Tr. 8,49.

Acide β-propyl γ-aminobutyrique (Q_2) $C_7H_{15}O_2N$

5,5 g de propyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 13 h à reflux dans 20 ml d'HCl 10 %, donnent 3 g d'aminoacide ; Rdt = 48 %.

Poudre blanche, F = 195° (avec décomposition).

Analyse : $C_7H_{15}O_2N$, Calc. % : N 9,65 ; Tr. 9,44.

Acide β-isopropyl γ-aminobutyrique (R_2). $C_7H_{15}O_2N$

11,6 g d'isopropyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 12 h à reflux dans 40 ml d'HCl 10 %, donnent 9,2 g d'aminoacide ; Rdt = 70 %.

Poudre blanche, F = 213-215° (avec décomposition).

Analyse : $C_7H_{15}O_2N$, Calc. % : C 57,90 H 10,41 N 9,65
Tr. 57,84 10,37 9,68.

Chlorhydrate intermédiaire isolé - $C_7H_{16}O_2NCl$, F = 138° (alcool-éther).

Analyse : Calc. % : N 7,75 ; Tr. 7,97.

Acide α,β-diéthyl γ-aminobutyrique (S_2). $C_8H_{17}O_2N$

5 g de diéthyl-3,4 pyrrolidone-2, chauffés 27 h à reflux dans 30 ml d'HCl 20 %, donnent 2,4 g d'aminoacide ; Rdt = 42 %.

Poudre blanche, F = 170-173° (avec décomposition).

Analyse : $C_8H_{17}O_2N$, Calc. % : N 8,80 ; Tr. 8,96.

Acide α-éthyl β-propyl γ-aminobutyrique (T_2). $C_9H_{19}O_2N$

5,5 g de propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2, chauffés 24 h à reflux dans 30 ml d'HCl 20 %, donnent 2,5 g d'aminoacide ; Rdt = 40 %.

Poudre blanche, F = 179-182° (avec décomposition).

Analyse : $C_9H_{19}O_2N$, Calc. % : N 8,09 ; Tr. 8,12.

Acide α-éthyl β-isopropyl γ-aminobutyrique (U_2). $C_9H_{19}O_2N$

5,7 g d'isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2, chauffés 30 heures à reflux dans 30 ml d'HCl 20 %, donnent 1,5 g d'aminoacide ; Rdt = 24 %.

Poudre blanche, F = 192-194° (avec décomposition).

Analyse : $C_9H_{19}O_2N$, Calc. % : N 8,09 ; Tr. 8,20.

Acide β-diméthyl γ-aminovalérique (V_2). $C_7H_{15}O_2N$

1,3 g de triméthyl-4,4,5 pyrrolidone-2, chauffés 20 h à reflux, dans 20 ml d'HCl 20 %, donnent 0,8 g d'aminoacide ; Rdt = 54 %.

Poudre blanche, F = 172°.

Analyse : $C_7H_{15}O_2N$, Calc. % : C 57,90 H 10,41 N 9,65
Tr. 57,67 10,41 10,16.

Chlorhydrate intermédiaire isolé - $C_7H_{16}O_2NCl$, F = 176° (alcool-éther).

Acide β-éthyl γ-aminovalérique (X_2). $C_7H_{15}O_2N$

3 g de méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 28 h à reflux, dans 20 ml d'HCl 20 %, donnent 2,5 g d'aminoacide ; Rdt = 73 %.

Poudre blanche, F = 185-189° (avec décomposition).

Analyse : $C_7H_{15}O_2N$, Calc. % : N 9,65 ; Tr. 9,63.

Acide β-propyl γ-aminovalérique (Y_2). $C_8H_{17}O_2N$

3,5 g de méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 23 h à reflux, dans 30 ml d'HCl 20 %, donnent 2 g d'aminoacide ; Rdt = 51 %.

Poudre blanche, F = 195-200° (avec décomposition).

Analyse : $C_8H_{17}O_2N$, Calc. % : N 8,80 ; Tr. 8,54.

Acide β-isopropyl γ-aminovalérique (Z_2). $C_8H_{17}O_2N$

5 g de méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2, chauffés 27 h à reflux, dans 30 ml d'HCl 20 %, donnent 3,5 g d'aminoacide ; Rdt = 62 %.

Poudre blanche, F = 218-220° (avec décomposition).

Analyse : $C_8H_{17}O_2N$, Calc. % : N 8,80 ; Tr. 8,80.

TROISIEME PARTIE

APPLICATION DE LA "REACTION DE NEF" AUX ESTERS γ-NITRES.

INTRODUCTION.

Par "réaction de Nef " on entend l'hydrolyse par un acide minéral dilué et à basse température, du sel alcalin d'un nitroalcane, en aldéhyde ou en cétone :

$$2(R,R')C = NO_2^{\ominus}\ Na^{\oplus} + 2\ H^{\oplus} \longrightarrow 2\ R\text{-}CO\text{-}R' + N_2O + 2\ Na^{\oplus} + H_2O$$

Mais on a coutume de rattacher à cette Réaction de Nef, l'hydrolyse acide et à haute température d'un dérivé nitré primaire en acide :

$$R\text{-}CH_2\text{-}NO_2 + H^{\oplus} + H_2O \longrightarrow R\text{-}COOH + {}^{\oplus}NH_3\ OH$$

Dans un premier chapitre, l'application de la Réaction de Nef proprement dite, à des esters γ-nitrés secondaires, nous a permis d'obtenir des acides γ-cétoniques.

Dans le deuxième Chapitre, l'hydrolyse par un acide fort, à haute température des γ-nitroesters primaires, nous a conduit à des acides succiniques substitués.

CHAPITRE I

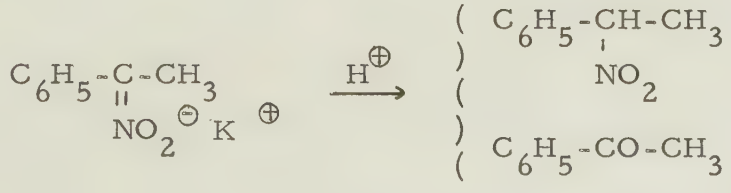
OBTENTION D'ACIDES γ-CETONIQUES.

BIBLIOGRAPHIE

La préparation des acides γ-cétoniques que nous avons envisagée, entrant dans le cadre de la Réaction de Nef, nous nous proposons de rappeler ici, les différents travaux effectués à ce sujet. Toutefois, une étude bibliographique très détaillée ayant été réalisée en 1955 par NOLAND (84), nous nous contenterons de résumer quelques points importants, se rapportant le plus à notre travail.

En 1873 V. MEYER (85) avait signalé que les sels alcalins des dérivés nitrés aliphatiques, que l'on obtient très facilement par action sur le dérivé nitré d'une solution alcoolique de méthylate ou d'éthylate de sodium, donnaient le produit nitré de départ, par traitement avec la quantité théorique d'acide sulfurique dilué.

Mais vingt ans plus tard, KONOVALOV (86) remarque que la neutralisation du sel de potassium du phénylnitroéthane avec de l'acide sulfurique dilué non seulement régénère le phénylnitroéthane attendu, mais encore donne de l'acétophénone.



L'année suivante, NEF (87) qui d'ailleurs ignore les travaux de KNOVALOV, montre que la régénération des dérivés nitrés aliphatiques de leurs sels n'était pas obligatoire. C'est ainsi qu'il étudie l'hydrolyse à froid, par un acide dilué, du sel de sodium du nitrométhane, du nitroéthane et du nitro-2 propane ; l'addition d'une solution aqueuse à 10 % du nitroéthane sodé à de l'acide sulfurique 20 %, à froid, donne 85 à 89 % de N_2O, recueilli dans un azotomètre et identifié par ses propriétés chimiques (entre autres, libération d'un volume égal d'azote par passage sur Cu chauffé au rouge). Il obtient également 70 % d'éthanal et identifie des sous-produits tels que l'acide acétique, le sulfate d'hydroxylamine et l'acide nitreux.

$$CH_3\text{-}CH{=}NO_2^{\ominus}\,Na^{\oplus} \longrightarrow \begin{cases} N_2O \\ CH_3\text{-}CHO \\ CH_3\text{-}COOH,\ SO_4H^{\ominus}\,{}^{\oplus}NH_3\,OH,\ NO_2H \end{cases}$$

Les résultats sont analogues avec l'acide chlorhydrique.

NEF note également que l'acidification du nitroéthane sodé est toujours exothermique et accompagnée d'une coloration verte transitoire.

Enfin, l'ordre d'addition des réactifs influence la réaction ; ainsi en additionnant lentement l'acide sulfurique dilué à la solution aqueuse du sel, il y a toujours formation des composés cités plus haut, mais régénération également d'une quantité importante de nitroéthane.

Nef a ainsi montré la généralité de cette réaction et fait une étude très soigneuse des conditions opératoires et des produits obtenus. Aussi son nom est-il resté associé à cette réaction connue depuis comme "Réaction de Nef".

Depuis, les applications synthétiques de cette réaction sont devenues fort nombreuses :

1° - Synthèse de sucres

SOWDEN (88) augmente la condensation en carbone des aldoses et des cétoses par des réactions du type suivant :

$$R\text{-}CHO \xrightarrow{CH_3NO_2} \underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle CH_2\text{-}NO_2}{\overset{|}{\underset{|}{CH\text{-}OH}}}} \xrightarrow{NaOH} \underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle CH{=}NO_2^{\ominus}\,Na^{\oplus}}{\overset{|}{\underset{|}{CHOH}}}} \xrightarrow{H^{\oplus}} \begin{cases} \overset{\displaystyle CHO}{\overset{|}{\underset{|}{HC\text{-}OH}}} \\ \quad\ R \\ \overset{\displaystyle CHO}{\overset{|}{\underset{|}{HO\text{-}C\text{-}H}}} \\ \quad\ R \end{cases}$$

Il obtient le mélange des deux aldoses d et l.

2° - Obtention d'aldéhydes et de cétones simples

JOHSON et DEGERING (89) préparent les aldéhydes et les cétones correspondant au nitroéthane, nitro-1 et nitro-2 propane, nitro-1 et nitro-2 butane et nitroisobutane. Sauf dans le dernier cas, les rendements atteignent 80-85 %.

Notons que malgré les bons rendements, la préparation des aldéhydes et des cétones simples par la réaction de Nef, n'est pas économique, car elle nécessite l'introduction, puis la perte d'un atome d'azote.

3° - Préparation d'acides γ-cétoniques

C'est le point qui nous intéresse le plus, mais les travaux sont peu nombreux.

- KLOETZEL (8) hydrolyse le produit d'addition du nitro-1 propane sur l'acrylate de méthyle en acide γ-cétocaproïque avec 65 % de rendement.

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NO_2 + CH_2{=}CH\text{-}COOCH_3 \longrightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOCH_3$$

$$\xrightarrow{NaOH} CH_3\text{-}CH_2\text{-}\overset{\displaystyle NO_2^{\ominus}\ Na^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COONa \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOH$$

KIMURA (90) porte ce rendement à 74,2 % après étude des conditions optima de température et de dilution de l'acide sulfurique.

Nous avons déjà signalé (1ère partie, chapitre II) que BOBERG (28) condense le β-méthyl β-nitrostyrène avec le malonate d'éthyle, et obtient par réaction de Nef, un diester γ-cétonique : la dicarbethoxy-1, 1 phényl-2 butanone-3.

Enfin, un brevet de O. Von SCHICKH (7) mentionne la formation d'acides γ-cétopimélique à partir de γ-nitropimélate de méthyle.

4° - Obtention de γ-cétosulfones

Analogue à la préparation des acides γ-cétoniques. Ainsi, BUCKLEY et Coll. (91) effectuent les réactions suivantes :

$$R\text{-}CH_2NO_2 + CH_2{=}CH\text{-}SO_2\text{-}C_4H_9 \longrightarrow R\text{-}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}C_4H_9 \xrightarrow{NaOH}$$

$$R\text{-}\overset{\displaystyle NO_2^{\ominus}\ Na^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}C_4H_9 \xrightarrow{H^{\oplus}} R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}C_4H_9 \qquad \text{Rdt} = 84 \text{ à } 86\ \%.$$

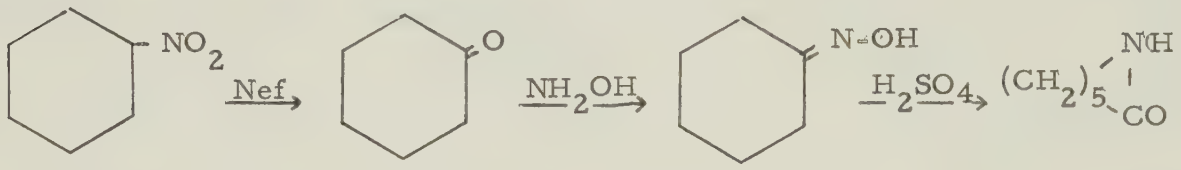
5° - Obtention de dérivés furanniques

C'est le travail de BOBERG et KEESO (30) déjà signalé (1ère Partie, Chapitre II).

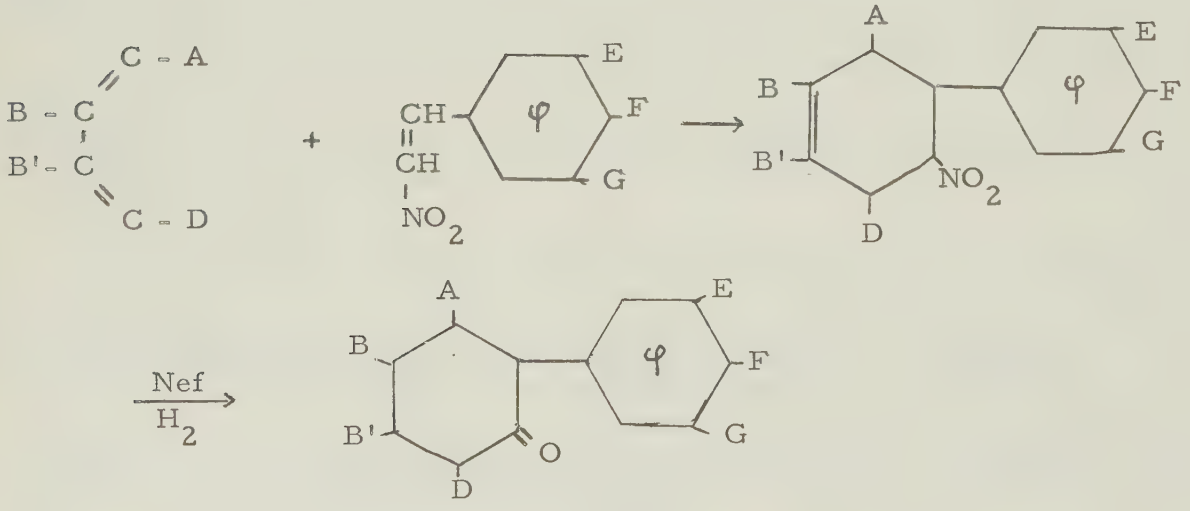
6° - Préparation de cétones cycliques diverses

Parmi de nombreux travaux, nous relevons notamment :

- l'obtention du caprolactame à partir du nitrocyclohexane (92) suivant les réactions :



- la préparation de cyclohexanones substituées par synthèse diénique entre 'hydrocarbures érythréniques et ' nitrostyrènes (93) :



etc ... (84).

PARTIE THEORIQUE

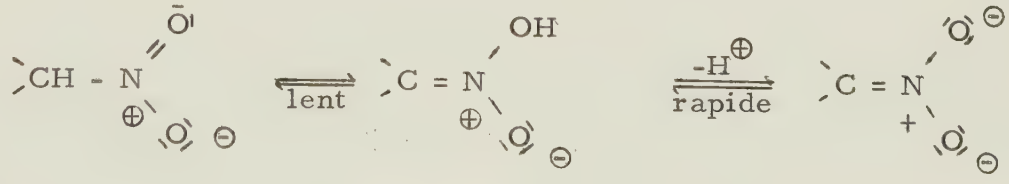
MECANISME DE LA REACTION DE NEF

Nous rappelons tout d'abord ce qu'est la tautomérie des dérivés nitrés : les dérivés nitrés primaires et secondaires échangent facilement un atome d'hydrogène contre un atome de métal alcalin pour donner naissance à des sels alcalins solubles dans l'eau. Ces sels peuvent être facilement isolés à l'état pur.

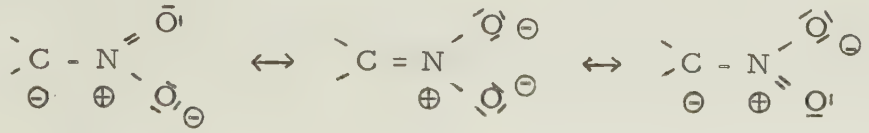
V. MEYER considérait ces composés alcalins comme résultant de la substitution de l'atome métallique à un atome d'hydrogène lié au carbone voisin. Ainsi, le nitroéthane donnerait le dérivé sodé :

$$CH_3\text{-}CHNa\text{-}NO_2$$

En fait, cette conception a été modifiée totalement par les travaux consécutifs à la réaction de Nef : les dérivés nitrés, sous l'action de l'éthylate de sodium, se tautomérisent lentement en dérivés "iso-nitrés" appelés encore dérivés "aci-nitrés" ou acides "nitroniques". L'éthylate réagirait alors rapidement sur le dérivé "aci" pour donner le sel alcalin :

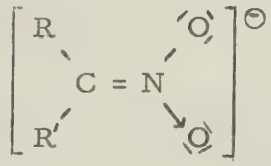


En réalité, l'anion "aci" obtenu, serait en résonance, avec les trois formules suivantes :



(a) (b) (c)

La structure électronique (b) est la plus couramment employée. Par simplicité d'écriture, le sel alcalin du dérivé nitré est le plus souvent représenté par la formule :



$Na^{\oplus}$ ou plus simplement : $(R,R')C = NO_2^{\ominus}\ Na^{\oplus}$

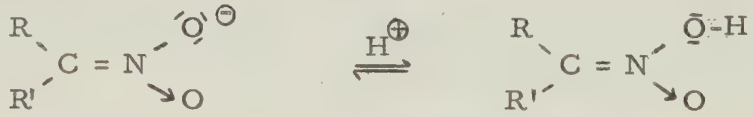
et l'acide nitronique correspondant : $(R,R')C = N(OH)\rightarrow O$

Pour établir un mécanisme correct de la réaction de Nef, il faut tenir compte de deux faits expérimentaux :

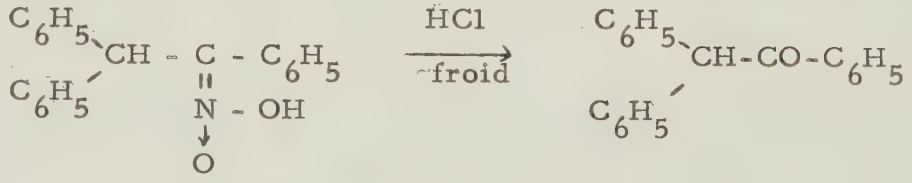
- la formation intermédiaire d'un acide nitronique.
- l'existence transitoire d'une coloration bleue.

1° - Formation intermédiaire d'un acide nitronique

Il est bien connu que l'acidification des sels des nitroparaffines donne rapidement des acides nitroniques, suivant l'équilibre :



Ces acides nitroniques ont été isolés dans un grand nombre de cas (84). On admet généralement qu'ils sont des intermédiaires dans la réaction de Nef. C'est ainsi que KOHLER et STONE (94) ont converti un acide nitronique (en solution éthérée), en une cétone avec un rendement de 97 %.



Mais les acides nitroniques peuvent également se tautomériser en nitroalcanes de départ au lieu de donner la réaction de Nef. On sait que les acides forts favorisent la réaction de Nef, alors que les acides faibles minimisent au contraire cette réaction. C'est ainsi qu'on régénère habituellement un nitroalcane de son sel au moyen de chlorhydrate d'hydroxylamine, d'acide salicylique, ou d'acide acétique dilué.

Tout récemment, SOUCHAY et ARMAND (95) acidifient le sel de sodium du nitro-2 propane à différents pH : les deux réactions ont lieu simultanément, mais le pH influe sur la prépondérance de l'une par rapport à l'autre, comme le montrent leurs résultats :

pH	nitro-2 propane régénéré	acétone formée
5	85 %	7 à 8 %
4,25	44 %	20 %
3	6 %	31 %

2° - Coloration bleue transitoire

Une coloration bleue ou verte a presque toujours été notée dans les réactions de Nef. Certains chercheurs comme STEFL (96) l'attribuent à des formes monomères d'acides nitroliques ou de pseudo-nitrols qui sont souvent des produits secondaires de la réaction de Nef.

Toutefois, l'apparition régulière de cette coloration donne à penser qu'elle fait partie intégrante de la réaction de Nef. L'hypothèse couramment admise est celle fournie par BAMBERGER (97), à supposer la formation temporaire d'un composé α-hydroxynitrosé : le nitroso-1 éthanol, dans le cas du nitroéthane :

$$CH_3\text{-}CH = NO_2^{\ominus}\,Na^{\oplus} \xrightarrow[\text{à froid}]{HCl} \left[CH_3 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - NO\right] \longrightarrow CH_3CHO$$

bleu-ciel

Divers travaux cités par NOLAND (84) confirment cette hypothèse.

En fait, on n'a jamais pu isoler ces composés hydroxynitrosés dans la réaction de Nef. D'autre part, cette coloration bleue ou verte a été observée même en cas d'échec de la réaction de Nef, tels HANTZSCH et SCHULTZ (98) lors de la neutralisation du sel de sodium du phénylnitrométhane qui régénère totalement le dérivé nitré.

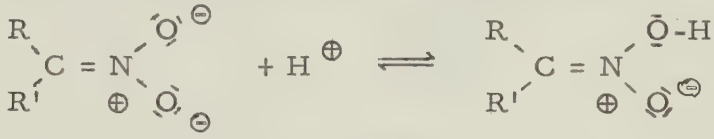
Deux mécanismes types ont été proposés récemment :

- Un mécanisme dû à HAYWTHORNE (99), faisant intervenir un composé α-hydroxynitrosé et expliquant ainsi la coloration verte ou bleue.

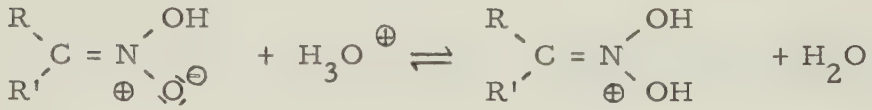
- Un mécanisme dû à Van TAMELEN et THIEDE (100) excluant ce dérivé α-hydroxynitrosé. La coloration n'est alors pas mentionnée. Ce mécanisme a été repris par SOUCHAY et ARMAND (95) qui proposent une réaction d'oxydo-réduction dans le cas des dérivés nitrés secondaires.

a) Mécanisme de la réaction de Nef selon HAYWTHORNE

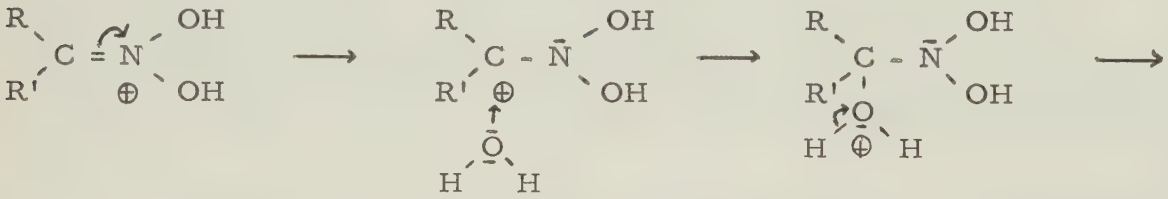
Après neutralisation du sel en acide nitronique :

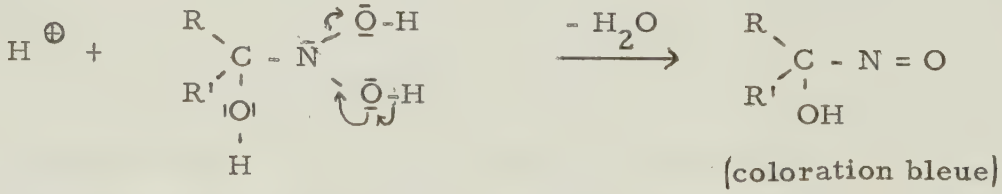


on aurait :



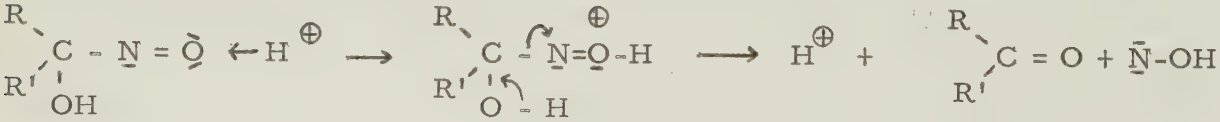
L'acide conjugué de l'"aci"nitroalcane, produit dans cet équilibre, aurait son atome de carbone attaché à l'azote, déficitaire en électrons , ce qui faciliterait une attaque nucléophile de l'eau sur ce carbone :





(coloration bleue)

Ce composé α-hydroxynitrosé se décomposerait alors en cétone et N_2O :

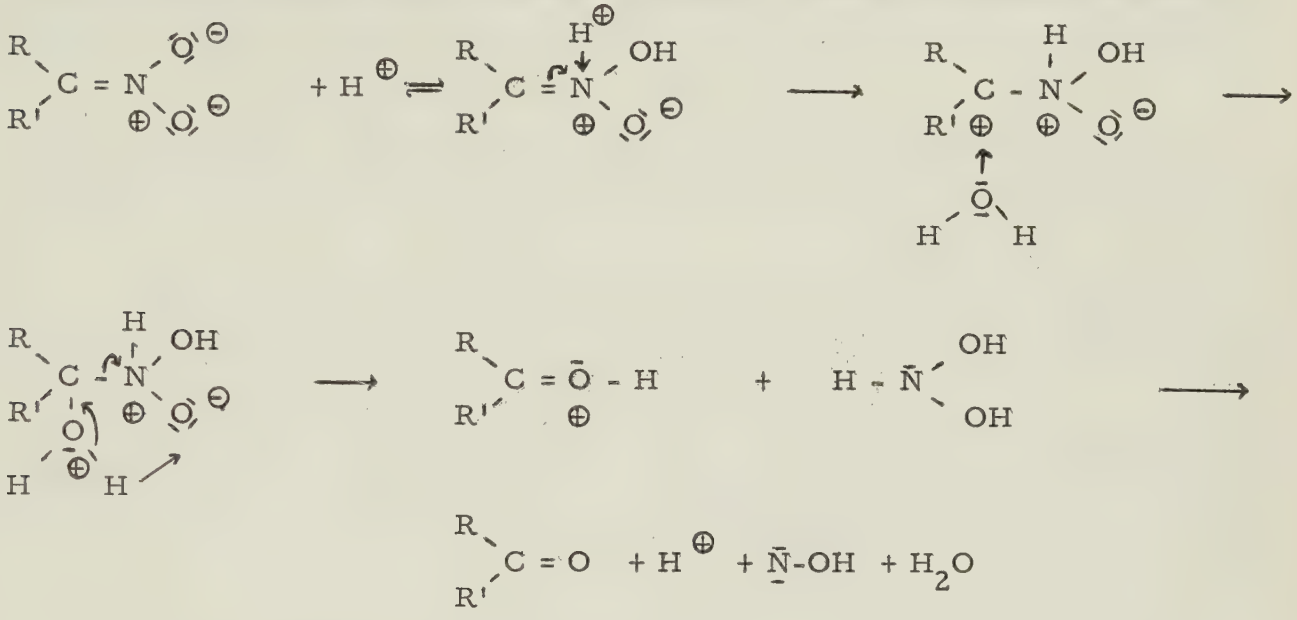


2 $\bar{N}$-OH ⟶ HO-$\bar{N}$ = $\bar{N}$-OH ⟶ $N_2O + H_2O$

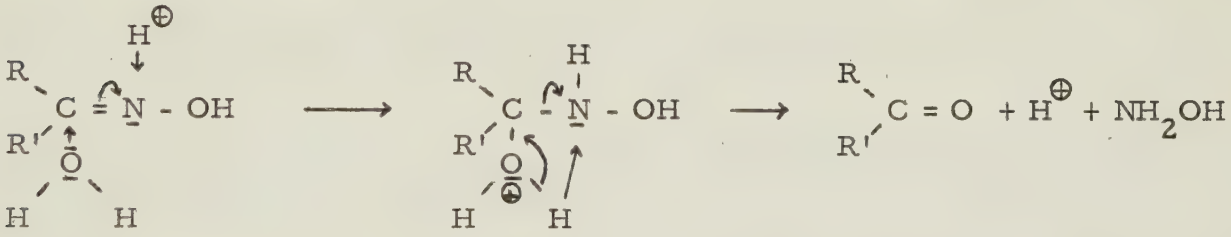
amène — acide hyponitreux — oxyde azoteux

b) Mécanisme de la réaction de Nef selon Van TAMELEN et THIEDE

L'acide conjugué de l'"aci"-nitroalcane est légèrement différent, le proton $H^{\oplus}$ se fixant directement sur l'atome d'azote et non sur l'oxygène :

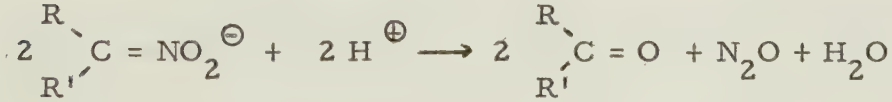


Van TAMELEN et THIEDE considèrent que leur mécanisme est analogue à celui de l'hydrolyse des oximes :



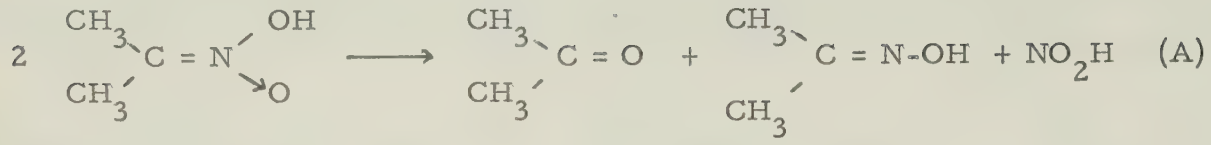
La seule différence entre les deux serait l'existence d'une liaison semi-polaire N→O dans le premier cas.

Quel que soit le mécanisme, la réaction globale serait :

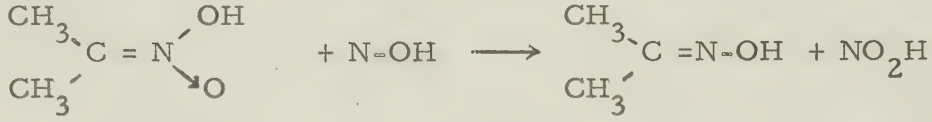


SOUCHAY et ARMAND (95) gardent le mécanisme de Van TAMELEN et THIEDE, mais proposent une réaction globale d'oxydo-réduction dans

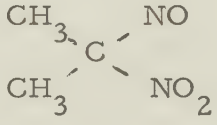
le cas du nitro-2 propane :



Le mécanisme de formation de l'acétone serait le même, mais N-OH réagirait sur l'"aci"-nitroéthane pour donner l'acétoxime et libérer de l'acide nitreux.:



l'acide nitreux pouvant réagir sur l'acinitroéthane non transformé pour donner un pseudonitrole :

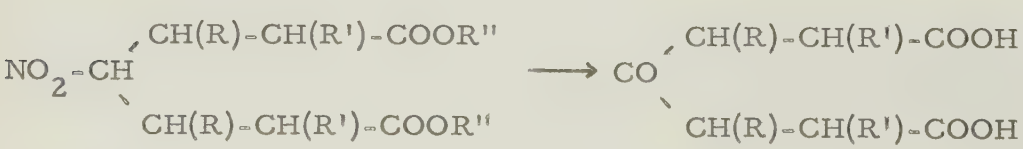


toutefois, à pH faible, il n'y aurait plus formation de pseudonitrole, mais départ de N_2O par destruction de N-OH :

SOUCHAY et ARMAND donnent comme preuve de l'équation (A), les pourcentages égaux obtenus en (nitrite + pseudonitrole), acétone et acétoxime, quelles que soient les circonstances. Ils expliquent ainsi la présence de ces composés secondaires obtenus par beaucoup d'auteurs (84).

RESULTATS

Nous avons soumis tous les dérivés nitrés obtenus dans la première partie à la "Réaction de Nef". Or seuls, les esters γ-nitrovalériques et les esters γ-nitropimeliques ont donné les acides γ-cétoniques attendus :



Tous les autres γ-nitroesters régénèrent, par acidification, un γ-nitroacide non isolable.

De nombreux cas d'échecs de la réaction de Nef sont cités dans la littérature (84) : de nombreux sucres portant un groupement NO_2 sont récupérés inchangés. Pour les composés nitrofluorés suivants :

$$CF_3\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}NO_2 \quad \text{et} \quad CF_3\text{-}CF_2\text{-}CF_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NO_2$$

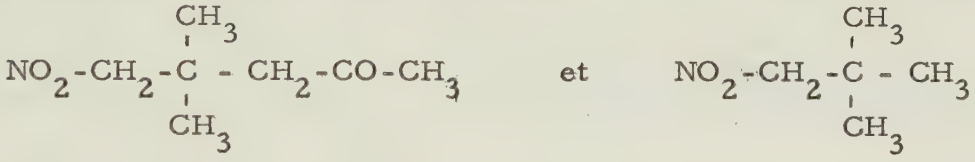
des effets électrostatiques ou inductifs empêcheraient cette réaction (101).

L'explication la plus intéressante de quelques échecs est celle de VAN TAMELEN et THIEDE (100). En effet, leur mécanisme est basé sur une attaque nucléophile de l'eau sur le carbone portant la double liaison dans l'acide nitronique ; cette attaque ne pourrait avoir lieu dans deux cas :

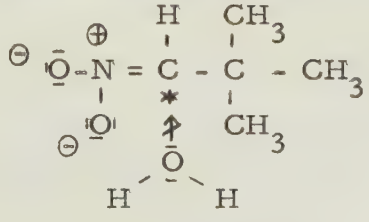
1° - <u>la stabilité de résonance des acides nitroniques</u> favorise la régénération du dérivé nitré ; : ainsi, l'anion de l'"aci-"phénylnitrométhane résiste à l'attaque du solvant sur le carbone (*) par suite de la stabilisation de résonance suivante :

2° - <u>les empêchements stériques</u> dus aux groupements voisins de ce carbone empêcheraient également cette attaque par l'eau.

Ainsi, la nitro-1 diméthyl-2, 2 pentanone-4 et encore plus simplement le nitro-1 diméthyl-2, 2 propane ne donnent pas la réaction de Nef :

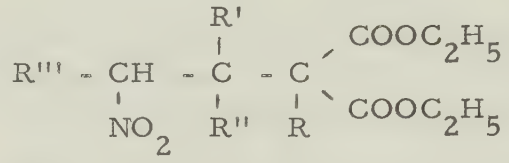


l'addition de l'eau ne pouvant se faire sur le carbone (*) par suite de l'encombrement formé par le groupement néopentyle :



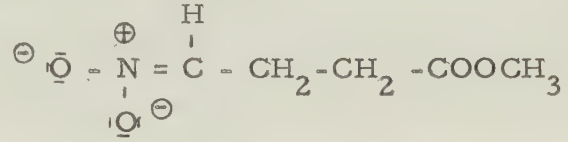
Pour les mêmes raisons, le nitro-1 méthyl-2 propane donne un rendement assez faible (32 %) en isobutanal.

L'empêchement stérique pourrait très bien expliquer l'absence de réaction de Nef que nous avons notée sur les esters γ-nitrés de β-diacides de formule générale :

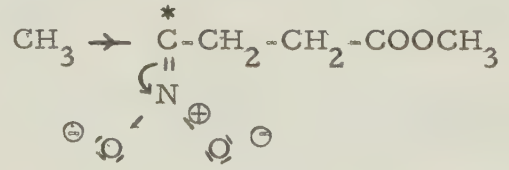


Par contre, nous ne pouvons expliquer l'absence de cette réaction avec les esters γ-nitrobutyriques, alors qu'elle a lieu avec les esters γ-nitrovalériques. On peut supposer que le remplacement d'un hydrogène par un CH_3 facilite le passage à la forme mesomère de l'acide nitronique lors de l'attaque du solvant.

Ainsi, pour le γ-nitrobutyrate de méthyle, on aurait seulement la formation du dérivé "aci", très stable :



tandis que pour le γ-nitrovalérate de méthyle, l'effet inductif plus important, permettrait l'attaque nucléophile de l'eau sur le carbone *



Les acides γ-nitrobutyriques obtenus sont des huiles se décomposant totalement à la distillation avec déflagration. Ils ne sont pas cristallisables, sauf en série aromatique. Ainsi, l'acidification du sel de sodium du β-phényl γ-nitrobutyrate de méthyle nous a donné presque quantitativement l'acide β-phényl γ-nitrobutyrique.

Remarquons que la réaction de Nef a presque toujours été uniquement appliquée sur des dérivés nitrés secondaires, sauf dans le cas très simple du nitroéthane, du nitropropane etc . . .

Le tableau (XIV) indique les résultats obtenus.

Le β-phényl γ-nitrovalérate d'éthyle (H) a donné un rendement insignifiant en acide γ-cétonique correspondant. Les hypothèses d'empêchement stérique expliquent fort bien ce résultat, Il en est de même pour le faible rendement obtenu en acide β,β'-diméthyl γ-cétopimélique.

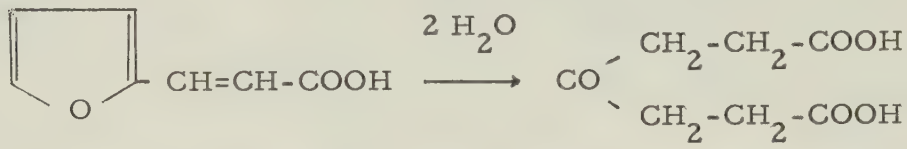
Les trois monoacides γ-cétoniques sont trop connus pour que nous nous étendions sur leur bibliographie. Nous les avons identifiés par leurs constantes

Acides γ-cétovalériques		Rdt %
E_3 $CH_3-CO-CH_2-CH_2-COOH$	Acide lévulique	40
F_3 $CH_3-CO-CH_2-CH(CH_3)-COOH$	Acide α-méthyllévulique	53
G_3 $CH_3-CO-CH(CH_3)-CH_2-COOH$	Acide β-méthyllévulique	55
Acides γ-cétopiméliques		
I_3 $CO(CH_2-CH_2-COOH)_2$	Acide γ-cétopimélique	60
J_3 $CO(CH_2-CH(CH_3)-COOH)_2$	Acide α,α'-diméthyl γ-céto-pimélique	84
K_3 $CO(CH(CH_3)-CH_2-COOH)_2$	Acide β,β'-diméthyl γ-céto-pimélique	12
L_3 $CO(CH_2-CH(CH_3)-COOH)(CH_2-CH_2-COOH)$	Acide α-méthyl γ-céto-pimélique	52
M_3 $CO(CH(CH_3)-CH_2-COOH)(CH_2-CH_2-COOH)$	Acide β-méthyl γ-céto-pimélique	63
N_3 $CO(CH_2-CH(CH_3)-COOH)(CH(CH_3)-CH_2-COOH)$	Acide α,β'-diméthyl γ-céto-pimélique	45

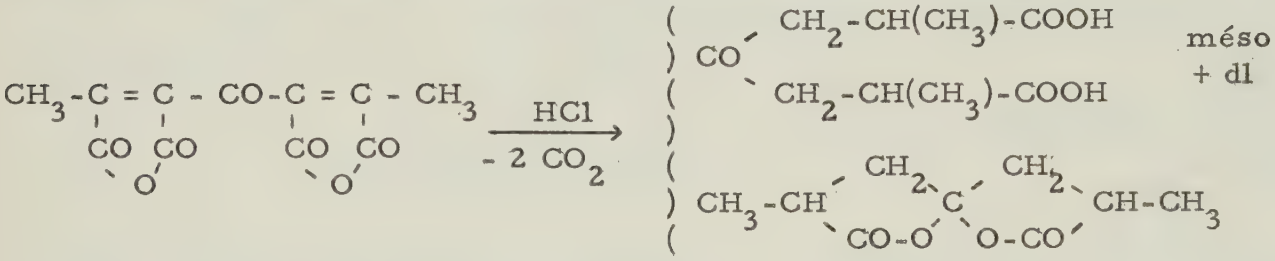
Tableau (XIV)

physiques et par leur semicarbazone.

L'acide γ-cétopimélique a été abondamment décrit. Rappelons qu'il est obtenu couramment et industriellement à partir de l'acide β-furylacrylique :

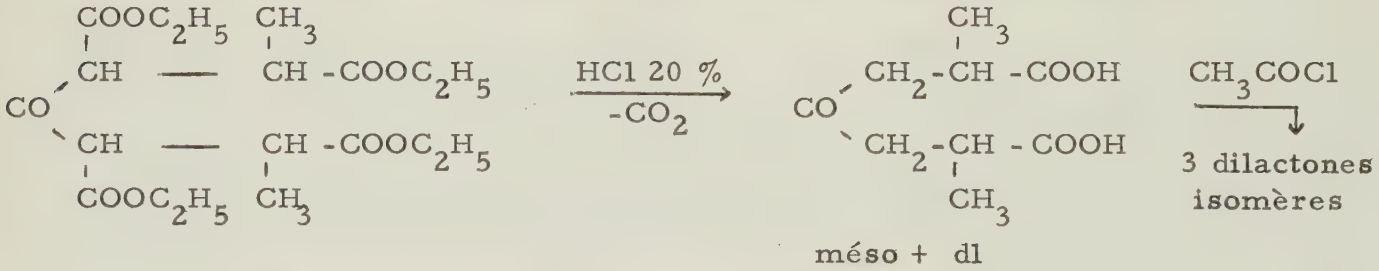


L'acide α,α'-diméthyl γ-cétopimélique a été décrit deux fois. SUTTER (102) l'obtient, en voulant prouver la constitution de l'acide glauconique. La glauconine chauffée à reflux avec HCl se décarboxyle et donne le mélange d'isomères optiques de l'acide α,α'-diméthyl γ-cétopimélique : la forme méso et la forme racémique dl, ainsi que la dilactone correspondante :

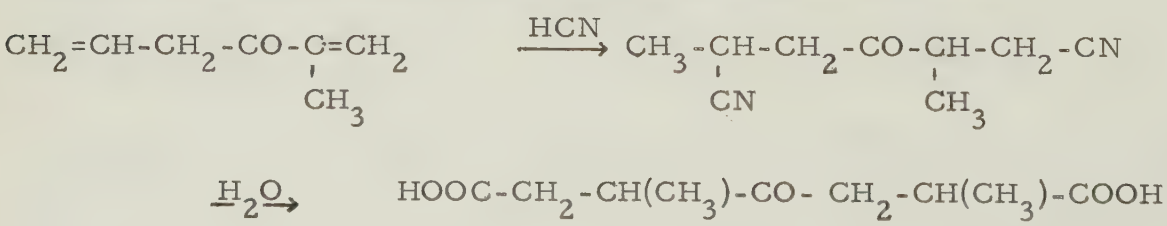


Le mélange des deux acides, traité par le chlorure d'acétyle, donne un mélange de trois dilactones qui, par acidification, permettent de régénérer et de séparer les deux formes de l'acide γ-cétonique.

SALLI ESKOLA (103) obtient les mêmes acides et dilactones par saponification de l'α,α'-diméthyl β,β'-dicarbethoxy γ-cétopimélate d'éthyle :



Enfin, l'acide α,β'-diméthyl γ-cétopimélique est préparé par NAZAROV et KUVARZINA (104) à partir de l'allylisopropénylcétone :



les acides α-méthyl γ-cétopiméliques, β-méthyl γ-cétopimélique et β,β'-diméthyl-γ-cétopimélique n'ont à notre connaissance jamais été isolés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

L'ester γ-nitré (0,1 mole environ) est additionné à la quantité théorique correspondante d'une solution aqueuse de soude à 10 %. La saponification est réalisée par agitation vers 60-70° durant un temps variable (30 minutes à 6 heures), jusqu'à dissolution totale de la couche organique et obtention d'une solution jaune limpide. Après extraction à l'éther des produits organiques restant, non saponifiés, la solution sodée est versée goutte à goutte, sous vive agitation, dans 150 ml d'une solution d'acide sulfurique 10 N, à 0°.

La coloration verte ou bleu-vert apparaît presque immédiatement, de même, on constate un dégagement gazeux important. L'addition sous agitation dure environ 1 heure.

La solution est traitée avec du bicarbonate de sodium pour neutraliser l'excès d'acide sulfurique, filtrée pour éliminer le sulfate de sodium et neutralisée par l'acide chlorhydrique pour libérer les acides γ-cétoniques de leurs sels de sodium. Enfin, la solution est relarguée avec du chlorure de sodium et extraite à l'éther.

Les acides γ-cétovalériques sont isolés par distillation sous pression réduite du résidu obtenu après élimination de l'éther. A la distillation, on remarque une décomposition partielle et un résidu important dû aux acides γ-nitrovalériques en partie formés lors de la réaction de Nef. Ces acides γ-cétoniques sont des liquides théoriquement cristallisables vers 30°, très hygroscopiques. Ils sont très solubles dans l'eau et les solvants organiques.

Les acides γ-cétopiméliques sont des composés cristallisés à point de fusion assez élevé. Mais ils sont très solubles dans l'eau. Ils ont été isolés après plusieurs extractions successives (6 à 8) avec 100 ml d'éther de la solution relarguée précédente. Les acides γ-cétopiméliques cristallisent par élimination de l'éther et refroidissement, ils sont recristallisés dans le mélange benzène-alcool (10/1).

Enfin, les semicarbazones sont préparées en dissolvant 1 g d'acide γ-cétonique dans 10 ml d'eau, et en y ajoutant une solution de 1 g de chlorhydrate de semicarbazide et 2 g d'acétate de sodium dans 10 ml d'eau. La semicarbazone précipite pratiquement spontanément, elle est recristallisée dans l'alcool absolu.

RESULTATS.

Acides γ-cétovalériques

Acide lévulique (E_3). $C_5H_8O_3$

A partir de 18 g de γ-nitrovalérate de méthyle, on recueille à la distillation sous vide 5 g d'acide ; Rdt = 40 %.

Liquide, Eb_5 = 115-118° ; n_D^{25} = 1,443 ; d_4^{25} = 1,446, en accord avec la littérature .

Semicarbazone - F = 187-188° (alcool absolu), en accord avec BLAISE (105).

Acide α-méthyllévulique (F_3). $C_6H_{10}O_3$

A partir de 20 g d'α-méthyl γ-nitrovalérate de méthyle, on recueille, par distillation sous vide, 8 g d'acide ; Rdt = 53 %.

Liquide, Eb_8 = 135-136° ; n_D^{25} = 1,441 ; d_4^{25} = 1,092 , en accord avec la littérature.

Semicarbazone - F = 188° (avec décomposition) (alcool), en accord avec BEHAL (106).

Acide β-méthyllévulique (G_3). $C_6H_{10}O_3$

A partir de 20 g de β-méthyl γ-nitrovalérate d'éthyle, on obtient par distillation sous vide 8 g d'acide ; Rdt = 55 %.

Liquide, Eb_5 = 112-115° ; n_D^{25} = 1,4435 ; d_4^{25} = 1,098 , en accord avec la littérature.

Semicarbazone - F = 188-190° (alcool) ; PAULY et GILMOUR (107) donnent, F = 178° et BLAISE (108) donne, F = 197°.

Acides γ-cétopiméliques

Acide γ-cétopimélique (I_3). $C_7H_{10}O_5$

A partir de 20 g de γ-nitropimélate de méthyle, on obtient après huit extractions à l'éther, et après élimination du solvant, 9 g d'acide ; Rdt 60 %.

Aiguilles blanches, F = 139°, en accord avec la littérature (109).

Semicarbazone - F = 201-203° (avec décomposition), en accord avec ASAHINA (110).

Acide α,α'-diméthyl γ-cétopimélique (J_3). $C_9H_{14}O_5$

A partir de 20 g d'α,α'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle, et par neutralisation du sel de sodium par l'acide sulfurique, il précipite directement 9 g d'acide ; en outre, par extraction des eaux-mères à l'éther, on récupère encore 4 g ; Rdt = 84 %.

Par recristallisation de cet acide brut dans le mélange benzène-éther de pétrole, le point de fusion augmente régulièrement, ce qui signifie que nous avons obtenu un mélange des deux formes méso et dl . A la quatrième recristallisation, on obtient des cristaux à point de fusion net, F = 139-140° , insolubles dans le bicarbonate de sodium à froid ; l'analyse a montré qu'il s'agissait d'une dilactone qui est celle obtenue par SUTTER (102).

Cristaux, F = 139-140°.

Analyse : $C_9H_{12}O_4$, Calc. % : C 58,69 H 6,57
Tr. 58,86 6,48.

Nous n'avons pas cherché comme SUTTER à isoler les deux formes de l'acide, toutefois, nous avons constaté qu'en traitant ce mélange d'acides avec le chlorure d'acétyle, on obtenait une dilactone fondant à 112-114°, SUTTER indique F = 116°. Nous n'avons pas isolé les deux autres lactones qui doivent se former. L'analyse de la lactone, F = 114° a donné les résultats suivants :

Analyse : $C_9H_{12}O_4$, Calc. % : C 58,69 H 6,57
Tr. 58,61 6,44.

L'estérification de 5 g de l'acide brut (forme méso + dl) avec le méthanol nous a donné 2,5 g d'ester méthylique.

Liquide, Eb_7 = 133-135° ; n_D^{25} = 1,441 ; d_4^{25} = 1,080.

Semicarbazone - F = 139° (alcool).

Toutes ces constantes sont en accord avec celles de l'ester obtenu à partir de la forme méso par SALLI ESKOLA (103). Nous aurions donc une forte proportion de forme méso dans le mélange.

Acide β,β'-diméthyl γ-cétopimélique (K_3). $C_9H_{14}O_5$

A partir de 12 g de β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle, et après extraction à l'éther, on obtient 1 g de produit cristallisé ; Rdt = 12 %.

Par recristallisation dans le mélange benzène-alcool, le point de fusion augmente jusqu'à 155°. La trop faible quantité de produit obtenu nous a empêché d'identifier la forme méso et la forme dl.

Cristaux, F = 155°.

Analyse : $C_9H_{14}O_5$, Calc. % : C 53,46 H 6,98
Tr. 53,52 6,88.

Semicarbazone - F = 210 - 220° (avec décomposition).

Analyse : $C_{10}H_{17}O_5N_3$, Calc. % : N 16,21 ; Tr. 16,09.

Acide α-méthyl γ-cétopimélique (L_3). $C_8H_{12}O_5$

A partir de 20 g d'α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et après six extractions à l'éther, on obtient 8 g d'acide ; Rdt = 52 %.

Poudre cristalline, F = 120-122° (benzène-alcool).

Analyse : $C_8H_{12}O_5$, Calc. % : C 51,06 H 6,43
Tr. 51,24 6,23.

Semicarbazone - F = 173° (alcool).

Analyse : $C_9H_{15}O_5N_3$, Calc. % : N 17,14 ; Tr. 17,22.

Acide β-méthyl γ-cétopimélique (M_3). $C_8H_{12}O_5$

A partir de 20 g de β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle et après six extractions à l'éther, on recueille 9 g d'acide, Rdt = 63 %.

Poudre cristalline, F = 90-91° (benzène).

Analyse : $C_8H_{12}O_5$, Calc. % : C 51,06 H 6,43
Tr. 51,15 6,66.

Semicarbazone - F = 188-192° (avec décomposition) (alcool).

Analyse : $C_9H_{15}O_5N_3$, Calc. % : N 17,14 ; Tr. 17,32.

Acide α,β'-diméthyl γ-cétopimélique (N_3). $C_9H_{14}O_5$

A partir de 19 g d'α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle et après quatre extractions à l'éther, on obtient une huile qui cristallise lentement, pesant 6,2 g ; Rdt = 45 %.

Cristaux, F = 83° en accord avec NAZAROV (104).

Semicarbazone - F = 155-160° (avec décomposition) (alcool)

Analyse : $C_{10}H_{17}O_5N_3$, Calc. % : N 16,21 ; Tr. 16,08.

NAZAROV obtenait une semicarbazone liquide (?).

Acide β-phényl γ-nitrobutyrique $C_{10}H_{11}O_4N$

Obtenu à partir du β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle ; Rdt = 91 %.

Fines aiguilles, aspect cotonneux, F = 75-76° (eau).

Analyse : $C_{10}H_{11}O_4N$, Calc. % : N 6,70 ; Tr. 6,69.

L'empêchement stérique dû au groupement phényle peut expliquer l'échec de la réaction de Nef.

CHAPITRE II

OBTENTION D'ACIDES SUCCINIQUES SUBSTITUES.

BIBLIOGRAPHIE.

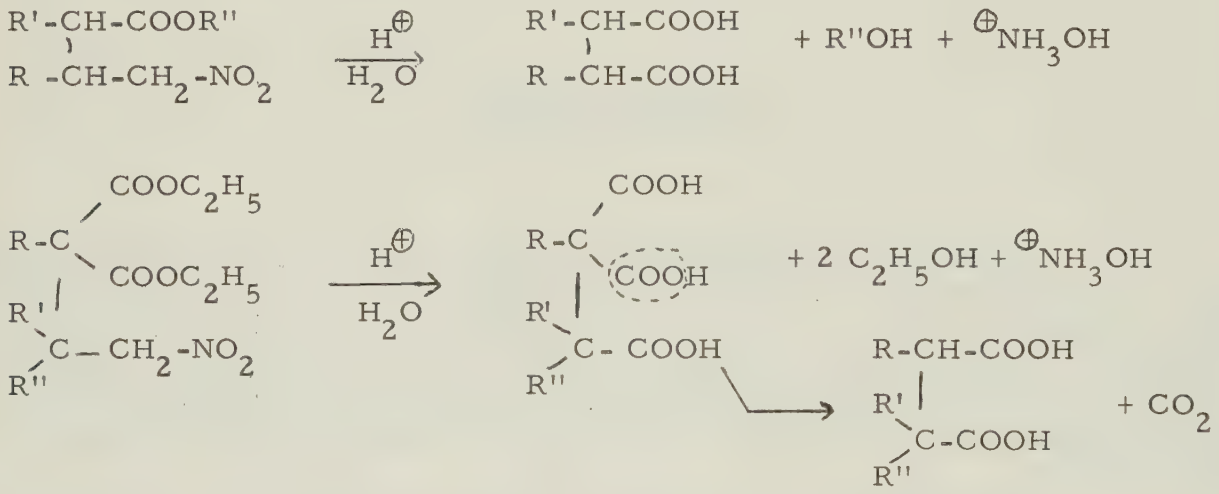
L'hydrolyse de dérivés nitrés primaires en acides a été rapportée pour la première fois par MEYER et WURSTER (111) qui hydrolysaient le nitro-éthane en acide acétique, au moyen d'acide sulfurique concentré. Depuis, cette réaction a été appliquée à une grande variété de nitroalcanes. C'est ainsi que WORSTALL (112) prépare les acides correspondant au nitrohexane, nitro-heptane, nitrooctane et HENRY (113) l'acide succinique à partir du γ-nitro-butyronitrile.

LIPPINCOTT et HASS (114), et HASS et RILEY (115) ont fait une bibliographie de cette réaction. Rappelons qu'elle permet de préparer industriellement l'hydroxylamine.

Enfin, récemment, PEREKALIN et SOPOVA (27) hydrolysèrent le composé d'addition entre nitrostyrène et malonate d'éthyle en acide α-phényl-succinique :

PARTIE THEORIQUE

Nous avons soumis à l' "hydrolyse acide" à chaud, les différents esters γ-nitrés primaires, obtenus dans la première partie de cette étude.: les esters γ-nitrobutyriques, les (alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioates d'éthyle et les éthyl-2 (alcoyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioates d'éthyle. Nous avons obtenu ainsi divers acides alcoylsucciniques :



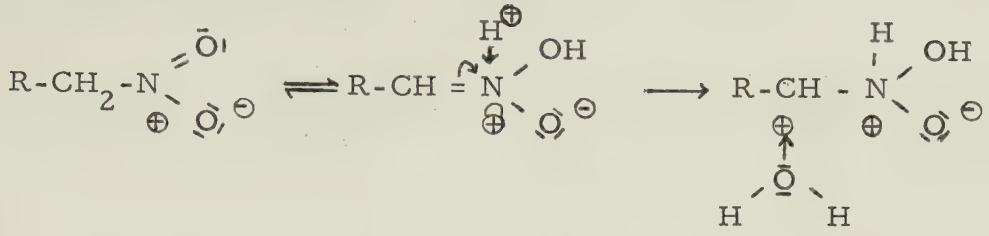
MECANISME

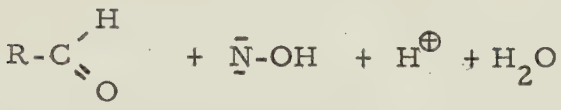
La réaction de Nef et la réaction d'hydrolyse acide semblent avoir les mêmes acides nitroniques intermédiaires. Du reste, ces deux réactions peuvent se produire simultanément. Nous avons vu que NEF obtenait l'acide acétique et du sulfate d'hydroxylamine à côté de l'acétaldéhyde, dans l'hydrolyse par l'acide sulfurique du sel de sodium du nitroéthane, à froid.

En général, l'hydrolyse acide est favorisée par une acidité et une température plus éleyées que pour la réaction de Nef. Notons d'ailleurs que la réaction de Nef a toujours lieu sur le sel alcalin d'un nitroalcane tandis que l'hydrolyse acide s'effectue normalement sur le dérivé nitré lui-même. Enfin, la coloration bleue n'apparait jamais dans la réaction d'hydrolyse acide.

Le mécanisme serait tout d'abord identique à celui donné par Van TAMELEN et THIEDE pour la réaction de Nef : évolution de l'acide nitronique.

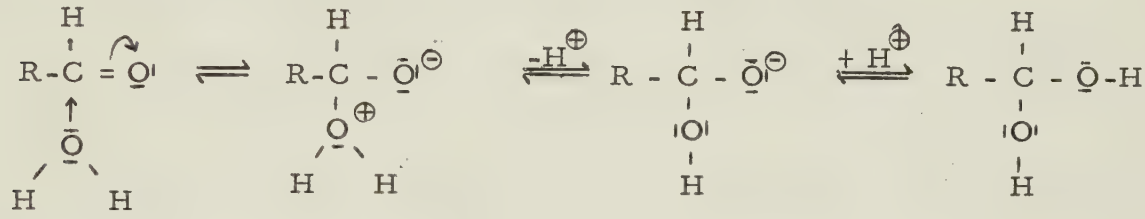
en aldéhyde et acide hyponitreux (sous forme d'amène) :



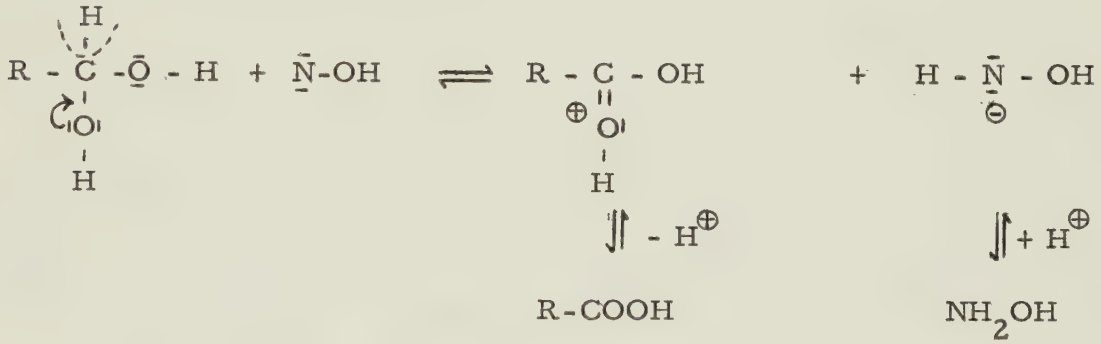


Mais l'aldéhyde, réduirait $\bar{N}$-OH en hydroxylamine et s'oxyderait ainsi en acide .

L'aldéhyde évoluerait d'abord en hydrate d'aldéhyde instable :



puis, il y aurait oxydo-réduction :



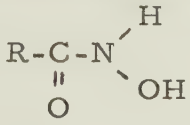
l'hydroxylamine étant obtenue sous forme de sel :

$$NH_2OH + H^{\oplus} \rightleftharpoons {}^{\oplus}NH_3OH$$

On aurait donc la réaction globale :

$$R\text{-}CH_2NO_2 + H_2O + H^{\oplus} \longrightarrow R\text{-}COOH + {}^{\oplus}NH_3OH$$

En fait, ce mécanisme n'explique pas véritablement la réaction d'hydrolyse acide, car il omet la formation d'acide hydroxamique

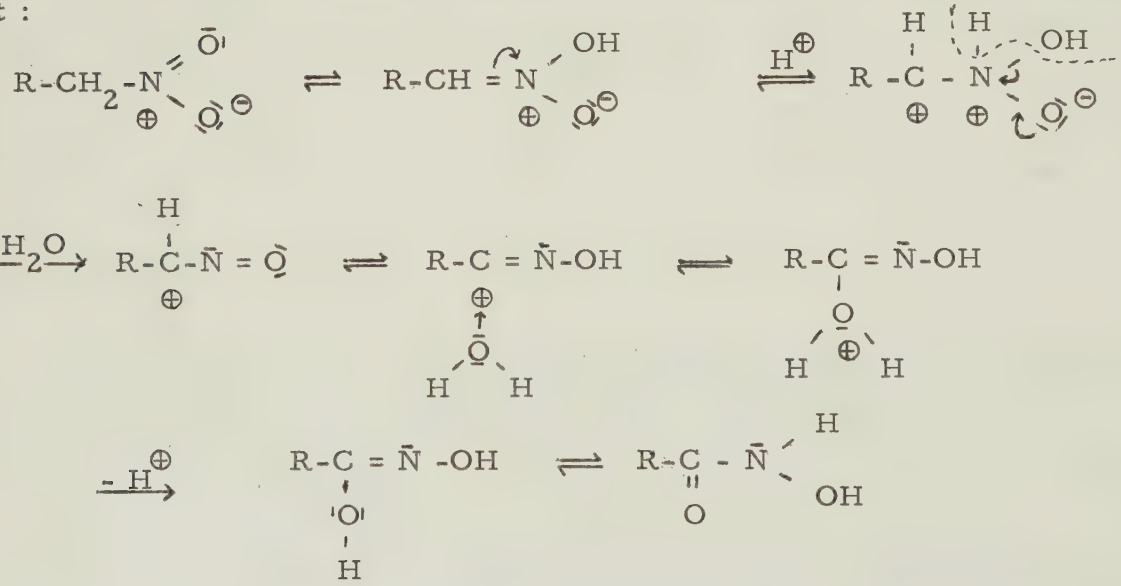


qui est souvent considéré comme un intermédiaire dans cette réaction. Ainsi, BAMBERGER (97) isole de petites quantités d'acide hydroxamique dans les réactions de Nef. La meilleure preuve est apportée par LIPPINCOTT et HASS (114) qui chauffent le nitropropane en présence d'acide sulfurique concentré avec le minimum d'eau pour éviter l'hydrolyse. Ils obtiennent un rendement de 44 % en acide hydroxamique correspondant :

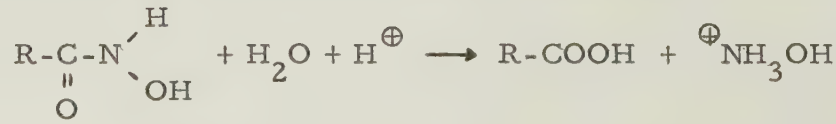
Aucun mécanisme récent n'a été donné concernant la conversion des acides nitroniques en acides hydroxamiques. Toutefois, NENITZESCU et ISACESCU (116) avaient donné dès 1932, les réactions suivantes :

(forme tautomère de l'acide hydroxamique)

Nous proposons d'après ces réactions, le mécanisme moderne suivant :



le mécanisme d'hydrolyse de l'acide hydroxamique en acide et hydroxylamine, étant le même que celui de l'hydrolyse des amides (2ème Partie - Chapitre IV) :



RESULTATS

Les acides succiniques monosubstitués ont toujours été obtenus avec des rendements satisfaisants. Par contre, la résinification est très importante lors de l'hydrolyse des éthyl-2 (alcoyl-2$_1$ nitro-2$_2$ éthyl)-2 propanedioates d'éthyle et nous n'avons jamais pu augmenter les rendements en acides succiniques disubstitués, par variation de la concentration de l'acide ou de la durée du chauffage.

Les différents acides succiniques préparés sont abondamment décrits; aussi n'avons-nous pas effectué d'étude bibliographique. Nous les avons identifiés par comparaison des points de fusion avec ceux donnés par la littérature et dosage de leur acidité.

Le tableau (XV) donne les résultats obtenus.

Acides succiniques substitués		Rdt %
A_3 $HOOC-CH_2-CH_2-COOH$	Acide succinique	62,5
B_3 et C_3 $HOOC-CH_2-CH(CH_3)-COOH$	Acide α-méthyl succinique	77 et 58
D_3 $HOOC-CH_2-CH(C_6H_5)-COOH$	Acide α-phényl succinique	80
O_3 $HOOC-CH_2-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α-éthyl succinique	81
P_3 $HOOC-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$	Acide α-diméthyl succinique	82
Q_3 $HOOC-CH_2-CH(C_3H_7)-COOH$	Acide α-propyl succinique	85
R_3 $HOOC-CH_2-CH(C_3H_{7\ iso})-COOH$	Acide α-isopropyl succinique	79
S_3 $HOOC-CH(C_2H_5)-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α,α'-diéthyl succinique	3
T_3 $HOOC-CH(C_3H_7)-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α-éthyl α'-propyl-succinique.	5
U_3 $HOOC-CH(C_3H_{7\ iso})-CH(C_2H_5)-COOH$	Acide α-éthyl α'-isopropyl-succinique	5

Tableau (XV)

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire -

L'ester γ-nitré (0,05 à 0,1 mole) est chauffé à reflux dans 50 ml d'acide chlorhydrique à 20 %, (l'acide chlorhydrique concentré résinifie les esters γ-nitrés) jusqu'à dissolution totale de la couche organique. On obtient ainsi une solution homogène après 15 à 25 heures de chauffage. On prolonge l'ébullition durant 30 minutes en présence de noir végétal. Après filtration chaude, le diacide cristallise par refroidissement de la solution à 0°. L'acide est recristallisé dans l'eau bouillante.

Afin de montrer la présence de l'hydroxylamine, dans le cas du (nitro-2_2 diméthyl-2_1 , 2_1 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle, après élimination de l'acide α-diméthylsuccinique, nous avons évaporé la solution au bain-marie sous pression de 40 mm. Le chlorhydrate d'hydroxylamine a précipité rapidement avec un rendement de 82 %. F = 150° (avec décomposition), littérature, F= 150-151° .

Additionné d'acétone en présence d'acétate de sodium, le chlorhydrate d'hydroxylamine obtenu a donné facilement l'acétoxime correspondante, F = 59-60°.

RESULTATS

Acide succinique (A_3) . $C_4H_6O_4$

Obtenu à partir du γ-nitrobutyrate de méthyle avec un rendement de 62,5 %.

Cristaux, F = 185°.(eau)

Acide α-méthylsuccinique (B_3 et C_3). $C_5H_8O_4$

Obtenu à partir des α-méthyl γ-nitrobutyrate de méthyle et β-méthyl-γ-nitrobutyrate d'éthyle avec des rendements respectifs de 77 % et 58 %.

Cristaux, F = 111-113° (eau).

Acide α-phénylsuccinique (D_3). $C_{10}H_{10}O_4$

Obtenu à partir du β-phényl γ-nitrobutyrate d'éthyle avec un rendement de 80 %.

Cristaux, F = 163° (eau).

Acide α-diméthylsuccinique (P_3). $C_6H_{10}O_4$

Obtenu à partir du (diméthyl-2_1, 2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 82 %.

Cristaux, F = 141° (eau).

Acide α-éthylsuccinique (O_3). $C_6H_{10}O_4$

Obtenu à partir de l'(éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 81 %.

Cristaux, F = 100° (eau).

Acide α-propylsuccinique (Q_3). $C_7H_{12}O_4$

Obtenu à partir du (propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 85 %.

Cristaux, F = 94° (eau).

Acide α-isopropylsuccinique (R_3). $C_7H_{12}O_4$

Obtenu à partir de l'(isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 79 %.

Cristaux, F = 115° (eau).

Acide α,α'-diéthylsuccinique (S_3). $C_8H_{14}O_4$

Obtenu à partir de l'éthyl-2 (éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 3 %.

Cristaux, F = 180-200° (eau) ; on a certainement le mélange des formes méso (F = 192°) et dl (F = 130°).

Acide α-éthyl α'-propylsuccinique (T_3). $C_9H_{16}O_4$

Obtenu à partir de l'éthyl-2 (propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 5 %.

Cristaux, F = 179-180° (eau). L'acide α-éthyl α'-propylsuccinique est connu sous deux formes diastéréoisomères, l'une à haut point de fusion (F = 178-179°) et l'autre à bas point de fusion (F = 97-98°). Nous avons ainsi obtenu la première forme.

Acide α-éthyl α'-isopropylsuccinique (U_3). $C_9H_{16}O_4$

A partir de l'éthyl-2 (isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3 avec un rendement de 5 %.

Cristaux, F = 210-212° (eau). Cet acide existe également sous deux formes diastéréoisomères, l'une à haut point de fusion,(F = 210°) et l'autre à bas point de fusion (F = 96°). Nous avons obtenu la première forme.

CONCLUSIONS.

Le tableau (XVI) indique les résultats de notre travail.

A partir de nitroalcanes (I), on peut préparer des esters d'acides γ-nitrés en appliquant la réaction de Michael de deux manières différentes :

1° - Par addition des nitroalcanes (I) sur des esters d'acides α-éthyléniques (II), nous obtenons des esters γ-nitrés de monoacides (III) et des esters γ-nitropiméliques (IV). La nature des substituants R et R' de l'ester α-éthylénique influence la condensation. Dans certains cas, l'ester (IV) se forme simultanément avec l'ester (III) (lorsque R' = H).

2° - La condensation de nitroalcanes (I) sur des aldéhydes ou l'acétone (V) conduit à des nitroalcools (VI), lesquels peuvent être facilement déshydratés en nitroalcènes (VII). Ces derniers se condensent avec les esters maloniques (VIII) pour donner des esters γ-nitrés de β-diacides (IX). La nature de R_1 et R''' influence également la condensation.

L'hydrogénation catalytique sur nickel Raney, à température et sous pression ordinaires, des esters (III) conduit, par cyclisation de l'amino-ester qui se forme intermédiairement à des pyrrolidones substituées (X).

L'hydrogénation, dans les mêmes conditions, des esters γ-nitrés de β-diacides (IX) donne des alcoylcarbéthoxy-3 pyrrolidones-2 (XI) que l'on saponifie facilement en acides alcoylpyrrolidone-2 carboxyliques-3 (XII), lesquels par décarboxylation, permettent d'obtenir d'autres pyrrolidones substituées (XIII).

Toutes les pyrrolidones ainsi préparées peuvent être aisément hydrolysées par l'acide chlorhydrique en acides γ-aminés correspondants (XIV) et (XV). L'emploi d'une résine échangeuse d'ions "l'Amberlite IR 45 (OH)" permet d'obtenir ces aminoacides à l'état pur.

L'hydrogénation catalytique sur nickel Raney des esters γ-nitro-piméliques (IV) fournit des monolactames (XVI) avec éventuellement de faibles proportions de dilactames (XVII) ou alcoyldicéto-3, 5 pyrrolizidines. Nous n'avons pu isoler les γ-amino-diacides correspondants.

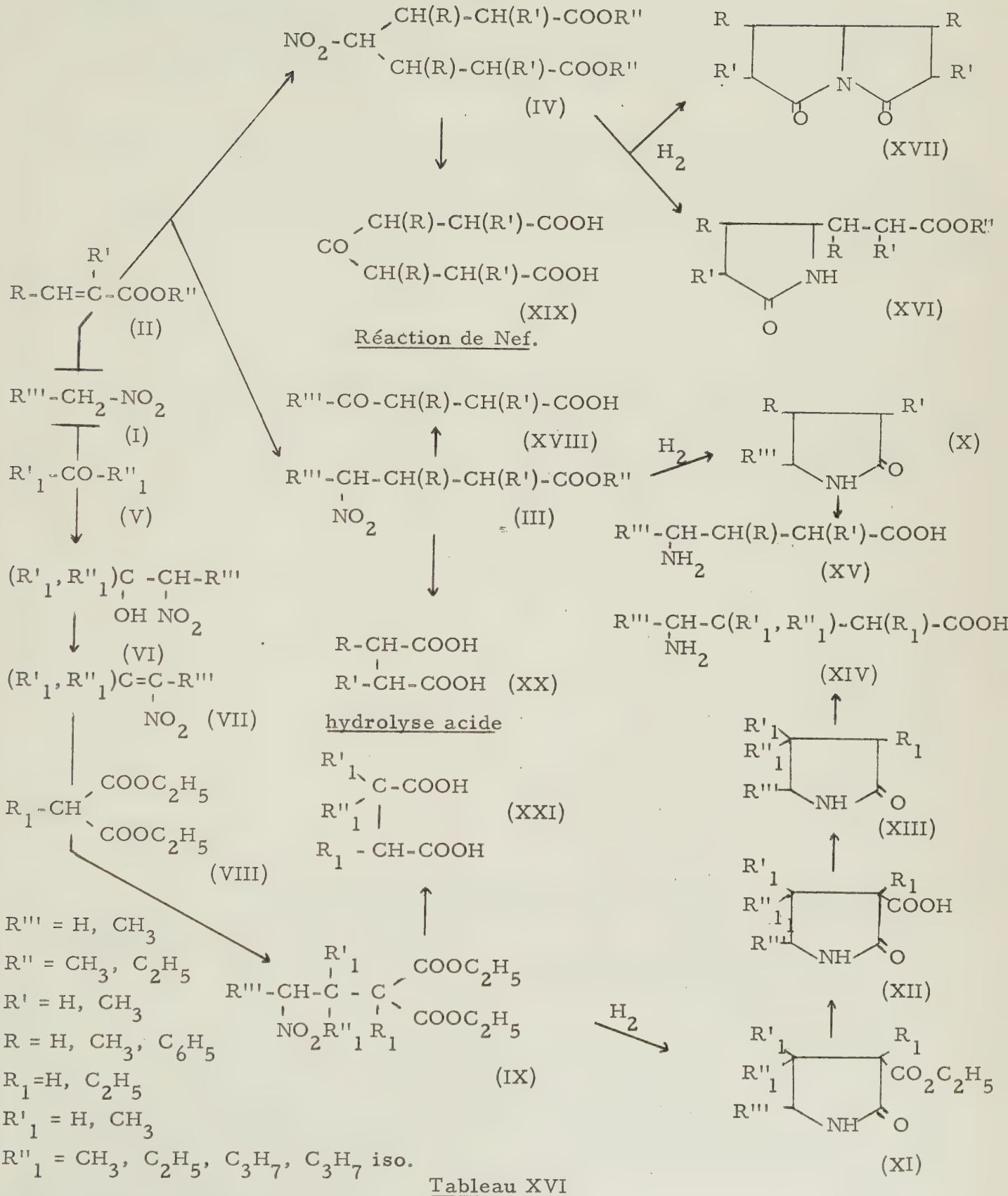

R'
R-CH=C-COOR''
(II)
R'''-CH2-NO2
(I)
R'1-CO-R''1
(V)
(R'1, R''1)C -CH-R'''
OH NO2
(VI)
(R'1, R''1)C=C-R'''
NO2 (VII)
R1-CH COOC2H5 COOC2H5
(VIII)
R''' = H, CH3
R'' = CH3, C2H5
R' = H, CH3
R = H, CH3, C6H5
R1=H, C2H5
R'1 = H, CH3
R''1 = CH3, C2H5, C3H7, C3H7 iso.
NO2-CH CH(R)-CH(R')-COOR'' CH(R)-CH(R')-COOR''
(IV)
H2
R R R' R' N O O
(XVII)
CO CH(R)-CH(R')-COOH CH(R)-CH(R')-COOH
(XIX)
Réaction de Nef.
R R CH-CH-COOR'' R' R' NH O
(XVI)
R'''-CO-CH(R)-CH(R')-COOH
(XVIII)
R'''-CH-CH(R)-CH(R')-COOR''
NO2
(III)
H2
R R' R''' NH O
(X)
R'''-CH-CH(R)-CH(R')-COOH
NH2
(XV)
R'''-CH-C(R'1, R''1)-CH(R1)-COOH
NH2
(XIV)
R-CH-COOH
R'-CH-COOH (XX)
hydrolyse acide
R'1 C-COOH
R''1
R1 - CH-COOH
(XXI)
R'''-CH-C - C R'1 NO2 R''1 R1 COOC2H5 COOC2H5
(IX)
H2
R'1 R''1 R''' R1 NH O
(XIII)
R'1 R''1 R''' R1 COOH NH O
(XII)
R'1 R''1 R''' R1 CO2C2H5 NH O
(XI)

Tableau XVI

Nous avons constaté que la réaction de Nef s'appliquait uniquement aux esters γ-nitrés secondaires (III) ($R''' = CH_3$) et (IV) pour donner des acides γ-cétoniques (XVIII) et (XIX). Pour tous les autres γ-nitroesters, nous avons régénéré le dérivé nitré sous forme d'acide γ-nitré, non isolable en série aliphatique.

Inversement, la réaction "d'hydrolyse acide" ne concerne que les esters γ-nitrés primaires (III) et (IX) ($R''' = H$). On obtient dans ce cas, les acides succiniques α-substitués (XX) et (XXI) avec de très bons rendements, tandis que les acides α,α'-disubstitués (XXI) ($R_1 = C_2H_5$), sont isolés à l'état de traces.

En résumé, nous avons généralisé la synthèse d'alcoylpyrrolidones-2 à partir de divers esters γ-nitrés. Nous avons obtenu de nouveaux acides γ-aminés aliphatiques. Enfin, nous avons étudié le comportement de ces esters γ-nitrés en milieu acide à des températures variables.

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX

Indices et densités sont pris à 25°.
Les températures sont données sans correction de colonne émergente.

Les composés marqués (*) ont été partiellement décrits.

Noms	F	Eb	n_D^{25}	d_4^{25}	pg
ALCOYLPYRROLIDONES-2					
Méthyl-3 pyrrolidone-2	50°	96-97°/4			56
Dérivé p-nitrobenzoylé	122°				-
Méthyl-4 pyrrolidone-2 *	43°	118°/8			-
Dérivé p-nitrobenzoylé	107°				-
Diméthyl-3,5 pyrrolidone-2	22°	101°/4	1,468	0,999	57
Diméthyl-4,5 pyrrolidone-2	34°	96°/3			-
Ethyl-4 pyrrolidone-2 (dérivé p-nitrobenzoylé)	94°				73
Diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 (dérivé p-nitrobenzoylé)	125°				-
Propyl-4 pyrrolidone-2	21°	140°/9	1,470	0,978	-
Dérivé p-nitrobenzoylé	99°				-
Isopropyl-4 pyrrolidone-2	98°				-
Dérivé p-nitrobenzoylé	148°				-
Diéthyl-3,4 pyrrolidone-2 *		119-20°/4	1,470	0,984	74
Dérivé p-nitrobenzoylé	79°				-
Propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2	5-10°	128-30°/3	1,4685	0,962	
Dérivé p-nitrobenzoylé	63°				-
Isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2	67°	135°/5			-
Dérivé p-nitrobenzoylé	68°				-
Triméthyl-4,4,5 pyrrolidone-2	48°	119°/5			-
Méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2	42°	133°/8			75
Dérivé p-nitrobenzoylé	72°				
Méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2	35°	138°/8			-
Méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2	89°-91				-
Dérivé p-nitrobenzoylé	126°				-
ALCOYLARYLPYRROLIDONE-2					
Méthyl-5 phényl-4 pyrrolidone-2	114°				58

Noms	F	Eb	pg
ALCOYLCARBETHOXY-3 PYRROLIDONES-2			
Diméthyl-4, 4 carbethoxy-3 pyrrolidone -2	52°		68
Propyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	76°		-
Isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	112-113°		-
Propyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	50°		69
Isopropyl-4 éthyl-3 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	60°		-
Triméthyl-4, 4, 5 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	35°		-
Méthyl-5 isopropyl-4 carbethoxy-3 pyrrolidone-2	89°		70
ACIDES ALCOYLPYRROLIDONE-2 CARBOXYLIQUES-3			
Acide éthyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3	73°		70
Acide diméthyl-4, 4 pyrrolidone-2 carboxyl-3	165°		71
Acide propyl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3	91°		-
Acide isopropyl-4 pyrrolidone-2 carboxyl. -3	164°		-
Acide diéthyl-3, 4 pyrrolidone-2 carboxyl. -3	161°		-
Acide propyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carb. -3	156°		-
Acide isopropyl-4 éthyl-3 pyrrolidone-2 carb. -3	190°		72
Acide Triméthyl-4, 4, 5 pyrrolidone-2 carb. -3	148°		-
Acide méthyl-5 éthyl-4 pyrrolidone-2 carb. -3	143°		-
Acide méthyl-5 propyl-4 pyrrolidone-2 carb. -3	101°		-
Acide méthyl-5 isopropyl-4 pyrrolidone-2 carb-3	174°		-
PYRROLIDONES COMPLEXES			
(Carbométhoxy-5_2 propyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2	34°	180°/8	86
(Carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 méthyl-4 pyrrolidone-2	66°	192°/6	87

Noms	F	Eb	pg
(Carbométhoxy-5_2 propyl)-5 pyrrolidone-2 (?)	65°	187-189°/7	87
(Carbéthoxy-5_2 éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2^2	65°	185-187°/6	88
(Carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 pyrrolidone-2^2	70°	193°/6	89
(Carbéthoxy-5_2 méthyl-5_1 éthyl)-5 méthyl-3 pyrrolidone-2	69°	182-183°/6	-
ALCOYLDICETO-3,5 PYRROLIZIDINES			
Diméthyl-2,6 dicéto-3,5 pyrrolizidine	103°	198-200°/8	86
Diméthyl-1,7 dicéto-3,5 pyrrolizidine	176°		87
ACIDES γ-AMINES			
Acide α-méthyl γ-aminobutyrique	210-15°		101
Acide β-méthyl γ-aminobutyrique *	210°		-
Acide β-phényl γ-aminobutyrique *	250-55°		-
Chlorhydrate	197°		-
Acide α-méthyl γ-aminovalérique	223°		102
Acide β-méthyl γ-aminovalérique	183°		-
Acide β-phényl γ-aminovalérique	210°		-
Chlorhydrate	235-45°		-
Acide β-éthyl γ-aminobutyrique	180°		-
Acide β-diméthyl γ-aminobutyrique	220°		-
Chlorhydrate	145°		-
Acide β-propyl γ-aminobutyrique	195°		103
Acide β-isopropyl γ-aminobutyrique	213-15°		-
Chlorhydrate	138°		-
Acide α,β-diéthyl γ-aminobutyrique	173°		-
Acide α-éthyl β-propyl γ-aminobutyrique	179-82°		-

Noms	F	Eb	n_D^{25}	d_4^{25}	pg.
Acide α-éthyl β-isopropyl γ-aminobutyrique	192-94°				103
Acide β-diméthyl γ-aminovalérique	172°				104
Chlorhydrate	176°				- -
Acide β-éthyl γ-aminovalérique	189°				- -
Acide β-propyl γ- aminovalérique	195-200°				- -
Acide β-isopropyl γ-aminovalérique	218-220°				-
ACIDES ALCOYL γ-CETOPIMELIQUES					
Acide β,β'-diméthyl γ-cétopimélique	155°				126
Semicarbazone	210-20°				- -
Acide α-méthyl γ-cétopimélique	120-22°				- -
Semicarbazone	173°				- -
Acide β-méthyl γ-cétopimélique	90-91°				- -
Semicarbazone	188-92°				- -
Acide α,β'-diméthyl γ-cétopimélique (semi-carbazone)	155-60°				- -
ACIDE γ-NITRE					
Acide β-phényl γ-nitrobutyrique	76°				127
ESTER γ-NITRE DE MONOACIDE					
β-méthyl γ-nitrovalérate d'éthyle		95°/3	1,4385	1,076	22
ESTERS γ-NITRES D'ω-DIACIDES					
γ-nitropimélate de méthyle *		154°/4	1,4515	1,202	-
γ-nitropimélate d'éthyle *		180°/7	1,441	1,124	88
β,β'-diméthyl γ-nitropimélate d'éthyle		165°/5	1,451	1,107	23
α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle		160°/5	1,450	1,164	-

Noms	Eb	n_D^{25}	d_4^{25}	pg.
β-méthyl γ-nitropimélate d'éthyle et de méthyle	160°/4	1,4505	1,143	24
α,β'-diméthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle	160°/6	1,4498	1,122	-
α-méthyl γ-nitropimélate de méthyle et d'éthyle	167°/6	1,446	1,121	88
ESTERS γ-NITRES DE β-DIACIDES				
(Ethyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	142°/4	1,443	1,120	35
(Isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	136°/3	1,447	1,109	36
Ethyl-2 (éthyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	135°/1	1,443	1,108	-
Ethyl-2 (propyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	158°/4	1,451	1,083	37
Ethyl-2 (isopropyl-2_1 nitro-2_2 éthyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	160°/5	1,453	1,085	-
(Diméthyl-2_1,2_1 nitro-2_2 propyl)-2 propanedioate d'éthyle-1,3	121°/1	1,447	1,120	-

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1 - E. P. KOHLER et H. ENGELBRECHT, J. amer. chem. Soc., 1919, 41, 764.
2 - H. A. BRUSON, U. S. P., 2.342.119, 22 février 1944 (C. A. 1944, 38, 4619).
U. S. P., 2.390.918, 11 Décembre 1945 (C. A., 1946, 40, 2456).
3 - F. MICHEEL et H. ALBERS, Ann. Chem., 1953, 581, 225.
4 - N. J. LEONARD et D. L. FELLEY, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 2537.
5 - N. J. LEONARD et L. R. HRUDA et F. W. LONG, J. amer. chem. Soc, 1947, 69, 690.
6 - J. K. H. ISHIHARA, J. chem. Soc. Japan, 1953, 27, 498.
(Chem. Abstr., 1955, 49, 3007).
7 - O. Von SCHICKH, Angew. Chem., 1950, 62, 547 (brevets cités)
8 - M. C. KLOETZEL, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3571.
9 - W. THEILACKER et G. WENDTLAND, Ann. Chem., 1950, 570, 33.
10 - R. B. MOFFET, Org. Synth., 1952, 32, 86
J. org. Chem., 1952, 17, 407.
11 - R. F. BROWN et N. M. Van GULICK, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1079.
12 - N. J. LEONARD et K. M. BECK, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 2504.
13 - N. J. LEONARD et G. L. SHOEMAKER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1762.
14 - N. J. LEONARD et D. L. FELLEY, J. amer. chem. Soc., 1948, 71, 1758.
15 - N. J. LEONARD et D. L. FELLEY et E. D. NICOLAIDES, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 1700.
16 - N. J. LEONARD et A. B. SIMON, J. org. chem., 1952, 17, 1262.
17 - N. J. LEONARD et G. L. SHOEMAKER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1876.
18 - N. J. LEONARD et A. B. SIMON, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 857.
19 - A. DORNOW et F. BOBERG, Ann. Chem., 1952, 578, 101.
20 - K. MORSCH, Monatsch. Chem., 1933, 63, 220.
21 - O. HROMATKA, Ber., 1942, 75, 131.
22 - C. T. BAHNER, U. S. P. 2.425.276, 5 Août 1947, (Chem. Abstr. 1947, 41, 7410).
23 - " " 2.426.158, 26 Août 1947 (" " " " ")
24 - " " 2.431.451, 25 Novembre 47 (" " 1948, 42, 2615).
25 - C. A. GROB et K. CAMENISCH, Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 49.
26 - H. R. SNYDER et W. E. HAMLIN, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5082.
27 - V. V. PEREKALIN et A. S. SOPOVA, Zh. Obshch. Khim., 1954, 24, 513.
Dok l. Akad. Nauk. SSSR, 1954, 95, 993, (Chem. Abstr., 1955, 49, 6180-81).
28 - F. BOBERG et G. R. SCHULTZE, Ber., 1955, 88, 74.
29 - V. V. PEREKALIN et LERNER, Zh. priklad. Khim, 1956, 29, 1610.
(Chem. Abstr., 1957, 51, 2595).
30 - F. BOBERG et A. KIESO, Ann. Chem., 1959, 626, 71.

31 - L. HENRY, C.R. Acad. Sci., 1895, 120, 1265.
32 - I.M. GORSKI et S.P. MAKAROW, Ber., 1934, 67, 999.
33 - J.T. HAYS, G.F. HAYERS et H.M. ENGELMANN, J. amer. chem. Soc. 1951, 73, 5369.
34 - P. STAUB, Helv. chim. Acta, 1922, 5, 889.
35 - M. de MONTMOLLIN et F. ACKERMANN, Helv. chim. Acta, 1929, 12, 874.
36 - E. SCHMIDT, A. ASCHERL et L. MAYER, Ber., 1925, 58, 2431.
37 - L. BOUVEAULT et A. WAHL, Bull. Soc. chim., 1903, 29, 643.
38 - H. CERF de MAUNY, Bull. Soc. chim., 1940, 7, 133.
39 - B.M. VANDERBILT et H.B. HASS, Ind. Engng. Chem., 1940, 32, 34;
40 - C.A. SPRANG et E.F. DEGERING, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 1063.
41 - A. LAMBERT et A. LOWE, J. Chem. Soc., 1947, 1517.
42 - L.M. KOSLOV, E.F. FINK et G.B. LIORBER, Trudy Kazan Khim. Tecknol. Inst. SM Kirova, 1957, 23, 148-150. Chem. Abstr., 1958, 52, 8933.
43 - E. SCHMIDT et G. RUTZ, Ber., 1928, 61, 2142.
44 - Y. SANNO, A. KURETA, et K. IMAI, J. pharm. Soc. Japan, 1955, 1461. Chem. Abstr., 1956, 50, 10708.
45 - D. NIGHTINGALE et J.R. JANES, J. amer. Chem. Soc., 1944, 66, 352.
46 - A. LAMBERT et H.A. PIGGOT, J. chem. Soc., 1947, 1489-92.
47 - O. Von SCHICKH, D.B.P. 861.845, 5 Janvier 1953 (Chem. Zbl, 1953, I, 2806).
48 - H. FEUER et T.J. KUCERA, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5740.
49 - J. PACKER et J. VAUGHAN, "A Modern Approach to Org. Chem" Clarendon Press Oxford, 1958, p. 157.
50 - H. SCHNELL, J. NENTEWIG et T. WIELAND "Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl) - Georg Thieme - Verlag - Stuttgart 1958, Vol. XI/2, page 529.
51 - S. GABRIEL, Ber., 1889, 22, 3335.
52 - A.F. BEECHAM, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3110.
53 - H. HOPFF et H. SPARNIG, D.B.P., 850.007 22/9/1952 (Chem. Zbl., 1954, I, 1354).
54 - C.F. WINANS et H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1933, 55, 4167.
55 - S.M. Mc ELVAIN et J.F. VOZZA, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 896.
56 - A.P. DUNLOP et E. SHERMAN, U.S.P. 2.681.349, 15 Juin 1954, (Chem. Abstr., 1955, 49, 7004).
57 - R. LUKES et M. VECERA, Chem. Listy, 1952, 46, 94. (Chem. Abstr., 1953, 47, 8653).
58 - J. TAFEL et M. STERN, Ber., 1900, 33, 2224.
59 - S.S. SIRCAR, J. indian Chem. Soc., 1928, 5, 549. (Chem. Abstr., 1929, 23, 819).
60 - J.D. BUCKLEY et T.J. ELLIOT, J. chem. Soc., 1947, 1508.
61 - R.C. ELDERFIELD et H.A. HAGEMAN, J. org. Chem., 1949, 14, 605.
62 - G. BOFFA, Gazz. Chim. Ital., 1956, 86, 646.
63 - O. BRUNNER et C. HECK-BLECKMANN, Monatsh. Chem., 1951, 82, 371.
64 - E.H. WOODRUFF, U.S.P. 2.655.511- 13 Octobre 1953. Chem. Abstr., 1954, 48, 13725.
65 - E. SPATH, F. KUFFNER et L. ENSFELLNER, Ber., 1933, 66, 591.
66 - J.G. JACKSON et J. KENNER, J. chem. Soc., 1928, 1657.

67 - C.F. KOELSCH et C.H. STRATTON, J.amer.chem.Soc., 1944, 66, 1883.
68 - F. GALINOWSKY et A. REICHART, Ber., 1944, 77, 138.
69 - G. MENSHIKOV, Ber., 1933, 66, 875.
70 - R. ADAM et E.F. ROGER, J.amer.chem.Soc., 1941, 63, 228.
71 - R. LUKES et F. SORM, Coll. czech.chem. Comm., 1947, 12, 278 (Chem.Abstr., 1948, 42, 557).
72 - A. SCIPIONI, Ital. 482.946, 14 Juillet 1953 (Chem.Abstr., 1955, 49, 15952).
73 - F. MICHEEL et W. FLITSCH, Ber., 1955, 88, 509.
74 - " " " 1956, 89, 129.
75 - E.E. BLAISE, C.R.Acad.Sci., 1899, 128, 676.
76 - A. HALLER et E. BAUER, C.R.Acad.Sci., 1914, 158, 1088.
77 - C.C. de WITT, Org.Synth., 1937, 17, 4.
78 - F. KNOOP et H. OESTERLIN, Z.phys.Chem.(Leipzig), 1925, 148, 309.
79 - A. ANZIEGIN et W. GULEWITSCH, Z.phys.Chem.(Leipzig), 1925, 158, 40.
80 - N.P. BUU-HOI et M. SY, C.R.Acad.Sci., 1956, 242, 2011.
81 - J.B. CLORKE, E. STEHR et T.R. STEADMAN, J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 1587.
82 - C. SCHOTTEN, Ber., 1882, 15, 1949.
83 - R.T. ARNOLD et W.R. HASEK, Org.Synth., 1952, 32, 13.
84 - W.E. NOLAND, Chem.Rev., 1955, 55, 137.
85 - V. MEYER, Ber., 1873, 6, 1492.
86 - M. KONOVALOW, Brit.Chem.Abstr., 1894, 66, 277.
87 - J.U. NEF, Ann.Chem., 1894, 280, 263.
88 - J.C. SOWDEN, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 3325.
89 - K. JOHSON et E.F. DEGERING, J.org.Chem., 1943, 8, 10.
90 - CHIKAI KIMURA, Yuki gosey Kagaku Kyokaishi, 1961, 19, 57 à 60. (Chem.Abstr., 1961, 55, 5337)
91 - G.D. BUCKLEY, Mrs CHARLISH et J.D. ROSE, J.chem.Soc., 1947, 1514.
92 - J.S. NAMETKIN, G.I. TYAKEVA et B.A. KREUTZEL, Dokl.Akad.Nauk. S.S.S.R., 1950, 72, 711 (Chem.Abstr., 1950, 44, 9362).
93 - W.C. WILDMAN et R.B. WILDMAN ; J. Org.Chem., 1952, 17, 581.
94 - E.P. KOHLER et J.F. STONE, J.amer.chem.Soc., 1930, 52, 761.
95 - P. SOUCHAY et J. ARMAND, C.R. Acad.Sci., 1961, 253, 460.
96 - E.P. STEFL et M.F. DULL, J.amer.chem.Soc., 1947, 69, 3037.
97 - E. BAMBERGER et E. RUST, Ber., 1902, 35, 45.
98 - A. HANTZSCH et O.W. SCHULTZ, Ber., 1896, 29, 2251.
99 - M.F. HAYWTHORNE, J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 2510.
100 - E. Van TAMELEN et R.J. THIEDE, J.amer.chem.Soc., 1952, 74, 2615.
101 - D.S. COOK, O.R. PIERCE et E.T. Mac BEE, J.amer.chem.Soc., 1954, 76, 83.
102 - H. SUTTER, Ann.Chem., 1935, 519, 97.
103 - S.ESKOLA, Ann.Acad.Sci. Fennicae, 1945, 18. (Chem.Abstr., 1947, 41, 950).
104 - N. NAZAROV et M.V. KUVARZINA, Izvest.Akad. Nauk S.S.S.R., 1949, 386 (Chem.Abstr., 1950, 44, 3458).
105 - E.E. BLAISE, Bull.Soc.chim., 1899, 21, 649.
106 - A. BEHAL, C.R.Acad.Sci., 1901, 132, 343.
107 - H. PAULY, R. GILMOUR et G. WILL, Ann.Chem., 1914, 403, 146.

108 - E.E. BLAISE, C.R. Acad. Sci., 1900, 130, 1716.
109 - W. MARCKWALD, Ber., 1887, 20, 2815
110 - Y. ASAHINA et A. FUJITA, Act. phyt., 1, 33 (Chem. Zbl., 1922, III, 715).
111 - V. MEYER et C. WURSTER, Ber., 1873, 6, 1178.
112 - R.A. WORSTALL, J. amer. chem. Soc., 1899, 21, 218.
113 - L. HENRY, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1898, 17, 399.
114 - S.B. LIPPINCOTT et H.B. HASS, Ind. Engng. Chem., 1939, 31, 118.
115 - H.B. HASS et E.F. RILEY, Chem. Rev., 1943, 32, 373.
et Ind. Engng. Chem., 1943, 35, 1146.
116 - C.D. NENITZESCU et D.A. ISACESCU, Bull. Soc. chim. Romania, 1932, 14, 53.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : Préparation d'esters γ-nitrés

Introduction 5

Chapitre I : Préparation d'esters γ-nitrés de monoacides et d'ω-diacides.

Bibliographie 7
Partie théorique 10
Partie expérimentale 19

Chapitre II : Préparation d'esters γ-nitrés de β-diacides.

Bibliographie 25
Partie théorique 27
Partie expérimentale 35

DEUXIEME PARTIE : Réduction des esters γ-nitrés.

Bibliographie 41

Introduction 45

Chapitre I : Hydrogénation catalytique des γ-nitroesters primaires et secondaires de monoacides.

Partie théorique 47
Partie expérimentale 55

Chapitre II : Hydrogénation catalytique des esters γ-nitrés de β-diacides.

Partie théorique 59
Partie expérimentale 66

Pages

Chapitre III : Hydrogénation catalytique des esters γ-nitrés d'ω -diacides.

Bibliographie 77
Partie théorique 81
Partie expérimentale 85

Chapitre IV : Obtention de γ-aminoacides

Bibliographie 91
Partie théorique 93
Partie expérimentale 99

TROISIEME PARTIE : Application de la Réaction de Nef aux esters γ-nitrés

Introduction 107

Chapitre I : Obtention d'acides γ-cétoniques

Bibliographie 109
Partie théorique 113
Partie expérimentale 123

Chapitre II : Obtention d'acides succiniques substitués.

Bibliographie 129
Partie théorique 130
Partie expérimentale 135

CONCLUSIONS 138

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX 141

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

DEUXIEME THESE.

Propositions données par la Faculté.

"DERIVES HYDROGENES DES AZETES".

Vu :

Les Membres du Jury

MM. J. COLONGE

J. CHOPIN

J. DREUX

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Pour le Doyen :
l'Assesseur :

Jean BRACONNIER.

Vu et accordé le permis d'imprimer :
Lyon, le 12 Décembre 1961

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. LOUIS